

Université de Montréal

Composantes nutritionnelles en lien avec le diabète associé à la fibrose kystique

par Catherine Lehoux Dubois

Département de nutrition, Université de Montréal

Faculté de médecine

Mémoire présenté

en vue de l'obtention du grade de maîtrise es sciences (M. Sc.)

en maîtrise en nutrition

option avec mémoire

Avril 2018

© Catherine Lehoux Dubois, 2018

Résumé

Le diabète associé à la fibrose kystique (DAFK) est une nouvelle comorbidité de plus en plus commune en fibrose kystique (FK). Malgré une supplémentation, la fréquence de déficience en vitamine D est élevée chez cette population. Plusieurs études ont observé une association entre de faibles taux de vitamine D et un risque augmenté de diabète de type 2. Des études d'intervention en diabète de type 2 ont démontré un effet positif d'une supplémentation en fibres solubles sur la glycémie post-prandiale (GPP). **Objectifs :** 1) Étudier la relation entre la vitamine D et la tolérance au glucose dans la population atteinte de la FK et 2) évaluer l'efficacité d'une supplémentation en fibres solubles pour réduire la GPP chez les patients ayant une intolérance au glucose en FK. **Méthodologie :** 1) Analyse observationnelle transversale de patients ayant la FK (≥ 18 ans, N = 178) ayant eu une mesure de la vitamine D et un test d'hyperglycémie provoquée oralement (HGPO) au même moment. 2) Étude d'intervention en chassé-croisé à double aveugle avec trois interventions; placebo, dose #1 et dose #2 de fibres consommées avant un déjeuner. La glycémie et l'insuline sont mesurées. **Résultats :** 1) Aucune différence entre les niveaux de vitamine D entre les groupes de tolérance au glucose ni d'association entre la vitamine D et les paramètres glucidiques n'a été observée. 2) Aucun effet bénéfique de la supplémentation en fibres sur la GPP. **Conclusion :** Un impact de la vitamine D et une supplémentation en fibres solubles sur le contrôle glycémique sont peu probables. La supplémentation en vitamine D est toutefois indispensable pour une santé osseuse optimale chez les patients atteints de la FK.

Mots-clés : Fibrose kystique, diabète, diabète associé à la fibrose kystique, vitamine D, fibres

Abstract

Cystic fibrosis (CF)-related diabetes (CFRD) is a new common comorbidity in CF. Despite a supplementation, vitamin D deficiency is frequent in CF. Some studies have observed that low vitamin D levels are associated with higher risk of type 2 diabetes. Interventional studies in type 2 diabetes have demonstrated a beneficial impact of fiber supplement on post-prandial glycaemia (PPG). **Objectives:** 1) Study the relationship between vitamin D and glucose tolerance in a CF population and 2) Evaluate the efficiency of a soluble fiber supplement to lower PPG on CF patients with glucose intolerance. **Methodology:** 1) Cross-sectional observational study with CF patients (≥ 18 years, $N = 178$) having a measure of vitamin D and an oral glucose tolerance test (OGTT) performed on the same day. 2) Double-blinded crossover interventional study with three interventions: placebo, dose #1 and dose #2 of soluble fiber consumed before breakfast. Blood glucose and insulin were measured during the interventions. **Results:** 1) No difference between vitamin D levels and glycemic parameters was observed. 2) No beneficial effects of fiber supplementation on PPG was seen. **Conclusion:** An impact of vitamin D and a fiber supplementation on blood glucose control seem unlikely. Vitamin D supplementation remains essential for optimal bone health in CF patients.

Keywords : Cystic fibrosis, diabetes, cystic fibrosis-related diabetes, vitamin D, fiber

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Table des matières.....	iii
Liste des tableaux.....	vi
Liste des figures.....	vii
Liste des sigles.....	viii
Liste des abréviations.....	ix
Remerciements.....	xi
Introduction.....	1
CHAPITRE 1 : LA FIBROSE KYSTIQUE.....	3
1.1 Définition.....	3
1.2 Épidémiologie.....	3
1.3 Étiologie.....	4
1.4 Physiopathologie.....	7
1.4.1 Atteinte pulmonaire.....	7
1.4.2 Atteinte digestive.....	10
1.5 Diagnostic et dépistage.....	13
1.6 Traitement.....	13
CHAPITRE 2 : LE DIABÈTE ASSOCIÉ À LA FIBROSE KYSTIQUE.....	16
2.1 Définition.....	16
2.2 Diagnostic et dépistage.....	18
2.3 Traitement.....	19
2.3.1 Insulinothérapie.....	19
2.3.2 Supplémentation en enzymes pancréatiques.....	20
2.3.3 Hormones incrélines.....	21
CHAPITRE 3 : LA VITAMINE D.....	22

3.1 Sources	22
3.2 Physiologie.....	23
3.2.1 Absorption et métabolisme	23
3.2.2 Rôles	26
3.3 Recommandations.....	29
CHAPITRE 4 : TRAITEMENT NUTRITIONNEL DE LA FIBROSE KYSTIQUE CHEZ L'ADULTE.....	34
4.1 Recommandations nutritionnelles relatives à l'énergie et aux macronutriments	34
4.2 Recommandations nutritionnelles relatives aux vitamines.....	36
4.3 Recommandations nutritionnelles relatives aux enzymes	40
4.4 Recommandations nutritionnelles pour le diabète associé à la fibrose kystique	42
4.5 Supplémentation en fibres.....	43
CHAPITRE 5 : HYPOTHÈSES ET OBJECTIFS	49
5.1 Hypothèses.....	49
5.2 Objectifs.....	49
5.2.1 Objectif projet 1	49
5.2.2 Objectif projet 2	50
5.2.3 Contribution de l'étudiante	50
CHAPITRE 6 : MÉTHODOLOGIE.....	52
6.1 Projet 1	53
6.1.1 Design de l'étude et participants.....	53
6.1.2 Collecte de données et mesures biochimiques.....	54
6.1.3 Analyses statistiques	55
6.2 Projet 2	56
6.2.1 Design de l'étude et participants.....	56
6.2.2 Collecte de données	58
6.2.3 Composition nutritionnelle du menu	63
6.2.4 Analyses statistiques	64
CHAPITRE 7 : RÉSULTATS	65
7.1 Projet 1	66

7.2 Projet 2	82
CHAPITRE 8 : DISCUSSION	90
8.1 Absence de relation entre la vitamine D et les anomalies de tolérance au glucose	92
8.2 Absence d'impact de la supplémentation en fibres sur la GPP	94
8.2.1 Type de fibres	94
8.2.2 Quantité.....	96
8.2.3 Moment d'administration.....	96
8.2.4 Mesures de sécurité de la supplémentation en fibres solubles.....	100
8.2.5 Spécificités de notre population cible	100
8.3 Forces et limites des projets	100
8.3.1 Projet 1	100
8.3.2 Projet 2	101
CHAPITRE 9 : IMPLICATIONS CLINIQUES.....	103
CHAPITRE 10 : PERSPECTIVE DE RECHERCHE.....	105
Conclusion	109
Bibliographie.....	111
Annexe 1 : Questionnaire des symptômes gastro-intestinaux remis aux patients à la première visite de test.....	i
Annexe 2 : Composition nutritionnelle du placebo et des fibres	iii
Annexe 3 : Comparaison des AUCs de l'insuline durant les trois visites	iv
Annexe 4 : Mesures de sécurité par rapport aux effets secondaires indésirables possibles	i

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification du CFTR [28]	6
Tableau 2 : Classification de l'atteinte pulmonaire selon le VEMS [4]	8
Tableau 3 : Morbidités de la FK et leur prévalence [4, 32, 35]	10
Tableau 4 : Différence entre le DAFK et les deux principaux types de diabète.....	17
Tableau 5 : Classification de la tolérance au glucose en fonction des résultats de l'HGPO.....	18
Tableau 6 : Différences entre la vitamine D ₂ et D ₃ [14, 67]	25
Tableau 7 : Apport suffisant (AS) et apport maximal tolérable quotidien (AMT) recommandés en vitamine D dans la population générale, en fonction de l'étape de la vie selon l'Institut de médecine [67]	30
Tableau 8 : Classement des niveaux sériques de 25(OH)D selon l'Institut de médecine [67].....	30
Tableau 9 : Populations à risque de développer des carences en vitamine D [14, 64]	32
Tableau 10 : Dose quotidienne de supplémentation de vitamine D recommandée par la Fondation de la FK [92]	39
Tableau 11 : Protocole de supplémentation de vitamine D du CHUM publié en 2017 chez une population adulte atteinte de la FK [107].....	40
Tableau 12 : Recommandations du dosage de la supplémentation thérapeutique en enzymes pancréatiques (tableau inspiré de D. Turck et al. 2016) [38]	41
Tableau 13 : Catégorisation des suppléments de fibres [17]	45
Tableau 14 : Critères d'inclusion et d'exclusion pour participer à la cohorte MCFC.....	53
Tableau 15 : Classification de la tolérance au glucose en fonction des résultats de l'HGPO pour le projet 1	55
Tableau 16 : Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude SOFI.....	57
Tableau 17 : Comparaison entre les recommandations, nos observations dans la cohorte MCFC de l'apport calorique total des macronutriments en FK et la composition nutritionnelle de nos repas	61
Tableau 18 : Procédure des visites de SOFI en fonction de l'intervention	63
Tableau 19 : Caractéristiques des participants (N=14).....	83
Tableau 20 : Comparaison de paramètres glucidiques durant les trois visites	86
Tableau 21 : Comparaison des AUC glycémiques 4 heures post-déjeuner par rapport aux AUC 4 heures post-dîner.....	87
Tableau 22 : Comparaison des ingrédients du supplément de fibre et du placebo	iii
Tableau 23 : AUCs de l'insulinémie durant les trois visites	iv

Tableau du manuscrit (en anglais), Chapitre 7

Article Table 1 : Physical and biochemical cohort characteristics and glucose homeostasis of adult patients with CF	80
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Liste des figures

Figure 1 : Illustration de la protéine CFTR (tirée du site internet CFTR.INFO) [27]	5
Figure 2 : Le métabolisme de la vitamine D chez l'humain (inspiré de K. Herscovitch et al.) [68].....	24
Figure 3 : Questionnaire des infections pulmonaires rempli la veille de chaque visite.....	58
Figure 4 : Procédure des visites de SOFI.....	62
Figure 5 : Profil glycémique moyen durant les trois visites.....	84
Figure 6 : Profil glycémique médian durant les trois visites.....	85
Figure 7 : Glycémies moyennes incrémentales 4 heures post-déjeuner durant les trois visites	85
Figure 8 : Profil insulinémique moyen durant les trois visites.....	87
Figure 9 : Comparaison des glycémies du participant SOFI-13 durant les trois visites de test et le test non- adéquat (consommation de glucides avant le début du test).....	107
Figure 10 : Questionnaire des symptômes gastro-intestinaux	ii
Figure 11 : Réponse à la question 1 du questionnaire visuel analogue sur la faim : À quel point avez-vous faim? i	
Figure 12 : Réponse à la question 2 du questionnaire visuel analogue sur la faim: À quel point êtes-vous plein? ii	
Figure 13 : Réponse à la question 3 du questionnaire visuel analogue sur la faim : À quel point êtes-vous rassasié?	iii
Figure 14 : Réponse à la question 4 du questionnaire visuel analogue sur la faim : Comment fort est votre désir de manger?	iv
Figure 15 : Réponse à la question 5 du questionnaire visuel analogue sur la faim : Comment pensez-vous que vous pourriez (ou aimeriez) manger en ce moment?	v
Figure 16 : Réponse à la question 1 du questionnaire visuel analogue sur les symptômes gastro-intestinaux : Dans quelle mesure ressentez-vous une douleur abdominale?	vi
Figure 17 : Réponse à la question 2 du questionnaire visuel analogue sur les symptômes gastro-intestinaux : Dans quelle mesure ressentez-vous des ballonnements?	vii
Figure 18 : Réponse à la question 3 du questionnaire visuel analogue sur les symptômes gastro-intestinaux : Dans quelle mesure ressentez-vous des flatulences?	viii

Figure du manuscrit (anglais), Chapitre 7

Article Figure 1 : Vitamin D levels between glucose tolerance groups in adult patients with CF	81
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Liste des sigles

° : degré

cm : centimètre

g : gramme

h : heure

j : jour

kcal : kilocalorie

kg : kilogramme

m : mètre

ml : mililitre

mmol/L : millimole par litre

ng/ml : nanogramme par mililitre

UI : unité internationale

Liste des abréviations

25(OH)D	25-hydroxyvitamine D
AMT	Apport maximal tolérable
AS	Apport suffisant
AUC	Aire sous la courbe (pour <i>Area under the curve</i>)
BME	Besoin moyen estimé
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator</i>
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
DAFK	Diabète associé à la fibrose kystique
DBP	<i>Vitamin D Binding Protein</i>
FK	Fibrose kystique
GIP	Peptide insulinothèque dépendant du glucose
GLP-1	<i>Glucagon-like peptide-1</i>
GPP	Glycémie post-prandiale
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HGPO	Hyperglycémie provoquée oralement
IGT	Intolérant au glucose (pour <i>Impaired glucose tolerance</i>)
IMC	Indice de masse corporelle
INDET	Tolérance au glucose indéterminée
IPE	Insuffisance pancréatique exocrine
MCFC	<i>Montreal Cystic Fibrosis Cohort</i>
NGT	Normotolérant au glucose (pour <i>Normal glucose tolerance</i>)
PEx	Exacerbation pulmonaire (pour <i>pulmonary exacerbation</i>)
SODI	Syndrome d'obstruction distale de l'intestin
SOFI	Nom de l'étude du 2 ^e projet pour <i>Soluble Fiber</i>
VEMS	Volume expiratoire maximal par seconde
VDR	<i>Vitamin D Receptor</i>

*Ce mémoire est dédié à ma mère.
Je ne pourrai jamais assez te remercier pour ton aide et ton support.
Je t'aime plus que tout au monde.*

Remerciements

Je tiens premièrement à remercier mon directeur de recherche, Dr Rémi Rabasa-Lhoret. Merci énormément de m'avoir donné la chance de découvrir le monde de la recherche et de m'avoir permis de faire partie de votre équipe. Vous êtes une inspiration et je vous suis très reconnaissante de m'avoir transmis la passion de la recherche. Vous êtes un patron et un mentor hors pair. J'ai vécu des années inoubliables dans votre laboratoire et je ne pourrai jamais assez vous en remercier. Ce fut pour moi un grand honneur de travailler avec vous.

J'aimerais aussi remercier toute l'équipe du laboratoire. En m'y intégrant, j'y ai découvert des gens incroyables, passionnés et dédiés à améliorer la santé et la qualité de vie de leurs patients. Mes années passées auprès de vous ont été uniques. Merci à vous tous pour votre grande aide aux cours de mes études et en particulier à Adèle qui m'a guidé tout au long de ma maîtrise, à Katherine, à Valérie, à Marjolaine et à Diane. J'aimerais aussi remercier mes collègues étudiants qui sont devenus des amis proches et qui ont rendu si agréables mes études. Valérie, Andréanne, Nadine, Amélie, Lucas et Johann, je me compte vraiment chanceuse d'avoir pu partager ces années avec vous. Je garderai notre chandail « The office » précieusement.

Un merci particulier aux participant(e)s sans qui nos projets n'auraient pu avoir lieu. Votre implication dans la recherche est inestimable et je vous en suis très reconnaissante. Je remercie également les organismes subventionnaires ayant contribué aux projets de recherche, tels que CORAMH, le département de nutrition de l'Université de Montréal, Diabète Québec, Fibrose Kystique Canada, la Fondation du Grand défi Pierre Lavoie, les FRQS et les IRSC.

Finalement, un immense merci à mes proches qui m'ont toujours soutenu et encouragé tout au long de mes études. Merci à mon père et à ma mère, à ma sœur Camille, à Oliver et à Léo. Je suis choyée de vous avoir. Merci à mes amies Valérie, Frédérique et Hélène, nous formons un si beau quatuor.

Introduction

La fibrose kystique (FK) est une maladie génétique touchant plus de 4000 Canadiens [1]. Cette maladie se développe lorsqu'un individu hérite de deux gènes récessifs mutés nommés *Cystic fibrosis transmembrane regulator* (CFTR) [2]. La FK atteint principalement le système respiratoire et digestif. La mutation du gène CFTR fait en sorte que le mucus devant hydrater et protéger le tissu des voies respiratoires a une consistance modifiée. Ce mucus est plus épais et visqueux ce qui rend difficile la respiration [3]. Les personnes atteintes de la FK ont une fonction pulmonaire inférieure comparativement à la population générale et elle diminue au cours de leur vie [4]. Ils sont aussi plus à risque d'infections pulmonaires qui nécessiteront parfois des traitements antibiotiques intraveineux [5]. Le système digestif est lui aussi altéré. Le mucus épais et visqueux au niveau des poumons est également présent dans le système digestif, ce qui diminue la lumière des intestins et des canaux des organes digestifs [6]. Les différentes atteintes digestives en FK sont l'insuffisance pancréatique exocrine et endocrine, une sécrétion altérée de bicarbonate et d'acide biliaire ainsi qu'une malabsorption et une malnutrition secondaires aux mucus épais recouvrant les intestins [6]

Cette maladie est mortelle et incurable, mais grâce au progrès scientifique, le traitement s'est grandement amélioré et l'espérance de vie a significativement augmenté [4]. Toutefois, cette augmentation de l'âge moyen de survie a mené à l'émergence de nouvelles comorbidités qui atteignent particulièrement les patients plus âgés. Le diabète associé à la FK (DAFK) est une de ces comorbidités, touchant près de 50 % des adultes ayant la FK [7]. Il est causé principalement par une diminution de la sécrétion d'insuline [8]. Ce type de diabète est différent des diabètes plus communs. Contrairement au diabète de type 1, l'auto-immunité n'est pas impliquée dans son mécanisme et la diminution d'insuline n'est pas complète [9]. La résistance à l'insuline ne joue pas un rôle dominant dans le développement de la maladie, contrairement au diabète de type 2, mais elle peut tout de même influencer les glycémies [10]. La glycémie post-prandiale (GPP) est particulièrement problématique en FK et certains patients ayant une tolérance normale au glucose peuvent présenter des hyperglycémies postprandiales [11]. Il est important de diagnostiquer et de prendre en charge rapidement les

patients souffrant de DAFK puisqu'il est associé à une baisse de la fonction pulmonaire et à un état nutritionnel altéré [7].

La malabsorption en FK affecte principalement les lipides et les vitamines liposolubles [6]. Environ 90 % des gens atteints de cette maladie ont une déficience en vitamine D [12]. Cette vitamine a un rôle important dans la santé osseuse et des études épidémiologiques et observationnelles ont observé des associations avec d'autres maladies, laissant croire qu'elle aurait un spectre d'action plus large que seulement les os. En effet, il est possible que la vitamine D diminue les risques de développer certains cancers, certaines maladies auto-immunes comme le diabète de type 1 et certaines maladies métaboliques comme l'hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires et le diabète de type 2 [13-15]. En FK, une étude observationnelle scandinave a observé que les gens ayant de faibles taux sériques de vitamine D avaient une moins bonne tolérance au glucose [16].

Le traitement actuel du DAFK est l'insulinothérapie [8]. À notre connaissance, aucune approche nutritionnelle n'a encore été étudiée pour ce type particulier de diabète. Il est reconnu que les fibres aident au contrôle glycémique dans le diabète de type 2 [17-20], mais cela n'a toutefois pas encore été testé en FK.

Le présent mémoire porte sur des composantes nutritionnelles en lien avec le DAFK. Le premier projet porte sur la prévention du DAFK en étudiant la vitamine D comme un possible facteur de risque. Le deuxième projet porte sur le traitement du DAFK en analysant les possibles bénéfices sur la GPP d'une supplémentation en fibres solubles. Le chapitre 1 traite de la FK en expliquant la définition, l'épidémiologie, l'étiologie, la physiopathologie, le dépistage, le diagnostic ainsi que le traitement. Le chapitre 2 décrit spécifiquement le DAFK et le troisième chapitre porte sur la vitamine D. Finalement, le chapitre 4 développe sur le traitement nutritionnel de la FK en abordant les besoins en énergie, en macronutriments, en vitamines, la supplémentation en enzymes, le traitement distinct en cas de DAFK et les fibres.

CHAPITRE 1 : LA FIBROSE KYSTIQUE

1.1 Définition

La fibrose kystique (FK) est la maladie génétique mortelle la plus fréquente chez les enfants et les jeunes adultes caucasiens [1]. Au Canada, on comptait 4192 individus qui étaient suivis par des cliniques de la FK en 2015 [1, 4]. Les personnes porteuses du gène muté de la FK ne développent aucun symptôme de la maladie, puisqu'il s'agit d'une maladie génétique récessive et qu'ils n'ont qu'un seul allèle muté sur deux. Toutefois, ils peuvent transmettre leur gène muté à leurs enfants [1]. La majorité des diagnostics se fait tôt dans la vie d'un individu, soit 59,2 % avant l'âge d'un an et plus du deux tiers avant l'âge de 2 ans (67,2 %). Seulement 7 % des diagnostics se font à l'âge adulte [4]. Le dépistage néonatal de la FK a beaucoup contribué à améliorer la prise en charge des patients dès un jeune âge permettant un retard du développement des complications de cette maladie. En 2007, l'Alberta a été la première province canadienne à inclure la FK dans leur dépistage néonatal systématique [4]. La province du Québec, quant à elle, a été la dernière du pays à offrir ce service. Le gouvernement québécois a annoncé en 2017 que la FK sera désormais incluse dans le dépistage sanguin néonatal systématique à partir du printemps 2018 [21]. La FK est une maladie multisystémique qui affecte principalement les systèmes respiratoire et digestif [7]. La sévérité de la maladie varie grandement entre les individus en fonction de la génétique et de multiples facteurs environnementaux.

1.2 Épidémiologie

La FK est une maladie rare qui atteint principalement les caucasiens Européens et leurs descendants, par exemple en Amérique du Nord [22]. Au Canada, un enfant sur 3600 en est atteint [1]. C'est en Ontario que l'on retrouve le plus de gens affectés par la FK au Canada (1474 individus), suivi du Québec (1173 individus) selon les données du rapport annuel le plus récent (2015) [4]. On estime qu'une personne sur 25 est porteuse d'un gène de la FK au Canada, soit 4 % de la population canadienne [1]. Environ 125 nouveaux diagnostics sont établis chaque année [4]. On compte un total de 42 cliniques spécialisées en FK à travers le

pays [4]. En Europe, la prévalence est semblable à la nôtre, soit de 1 personne sur 3500 [23] tandis qu'aux États-Unis, elle est approximativement d'une personne sur 4000 [24] .

1.3 Étiologie

La FK est causée par une mutation du gène codant pour la protéine du même nom, soit le *Cystic fibrosis transmembrane regulator* (CFTR), qui a été découvert en 1989 [2, 25]. Pour développer la maladie, l'individu doit nécessairement avoir un gène muté sur les deux allèles puisqu'il s'agit d'un trouble génétique récessif [22]. Une personne qui n'aurait qu'une mutation du gène CFTR sur un allèle est un porteur de la FK [22]. Jusqu'à ce jour, les scientifiques ont identifié plus de 2000 mutations du gène CFTR, celles-ci sont associées à une sévérité variable de la maladie [2, 4]. Dépendamment de la mutation, il y a soit une absence de la protéine, des protéines non fonctionnelles ou des protéines ayant une activité réduite [2]. La protéine CFTR est un canal ionique de chlorure se retrouvant dans la membrane apicale des cellules épithéliales de plusieurs organes [26]. Ce canal chlorique permet un mouvement d'électrolytes et d'eau par osmose [26]. La protéine s'ouvre et se referme afin de transporter du chlorure et du bicarbonate à l'extérieur de la cellule épithéliale [26]. Ce mouvement d'électrolytes est primordial afin de produire un mucus adéquat [26]. Le mucus qui recouvre les organes et les tissus se doit d'être fluide et liquide afin de les lubrifier et de les protéger [2]. Advenant une mutation du CFTR, la balance entre le chlorure et l'eau est déséquilibrée à la surface des cellules, causant un mucus épais et visqueux recouvrant les organes [2]. On retrouve ce mucus épais sur plusieurs organes, en particulier ceux des systèmes respiratoire, digestif et reproducteur [2].

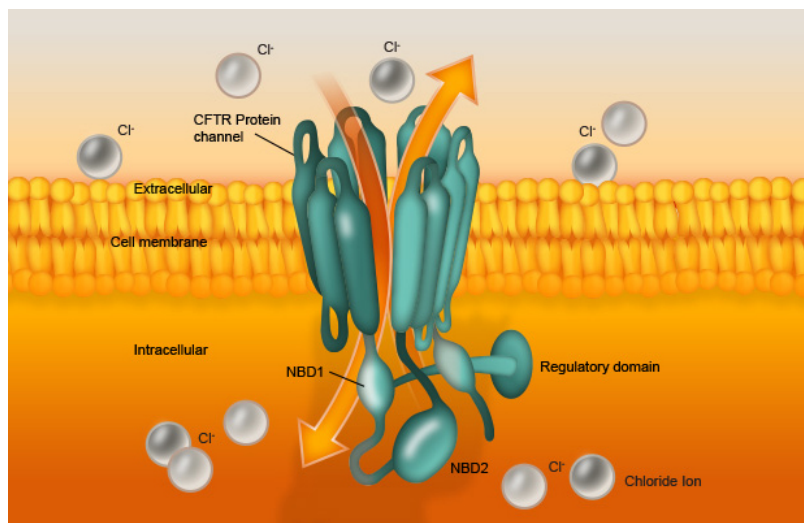


Figure 1 : Illustration de la protéine CFTR (tirée du site internet CFTR.INFO) [27]

On compte six classes de mutations génétiques affectant le CFTR [28]. Les mutations sont catégorisées selon le mécanisme par lequel il atteint soit la transcription, la traduction, le transport de la protéine vers la membrane apicale ou sa fonctionnalité [28, 29].

Tableau 1 : Classification du CFTR [28]

Classe	Atteinte	Prévalence *	Exemples
I	- Atteinte de la transcription - Aucun CFTR produit	22 %	G542X, R553X, W1282X
II	- Atteinte de la traduction et du transport - CFTR immature (mal replié) qui est non transporté à la surface des cellules ou en quantités minimales	88 %	Δ F508, N1303K, Δ I507
III	- Atteinte de la fonction du CFTR - Ouverture du canal diminuée	6 %	G551D, G551S, G1349D
IV	- Atteinte de la fonction du CFTR - Transport anormal diminué du chlorure	6 %	R117H, R334W, R347P
V	- Atteinte de la transcription - Diminution importante de la quantité de CFTR normaux produits	5 %	2789+5G->A, A455E, 3849+10kbC->T
VI	- Renouvellement (<i>turnover</i>) accéléré du CFTR à la surface de la cellule - CFTR tout de même fonctionnel	ND	120 Δ 23, N280Y, 4326 Δ TC, 4279insA

* Personnes qui ont minimalement une mutation sur un allèle (donc deux mutations par personnes).

La mutation la plus commune est le Δ F508 (ou aussi écrit F508del) qui est causée par une délétion d'un résidu de phénylalanine à la position 508 de la protéine. Ce Δ F508 représente environ 70 % des mutations du CFTR au niveau mondial [30]. Les individus ayant cette atteinte génétique ont peu ou aucune protéine CFTR au niveau de leur membrane apicale [30].

La sévérité de la FK varie grandement entre les individus atteints et ce, même entre frères et sœurs [31]. Cette variation s'explique par la génétique (type de mutation, mais aussi influence d'autres gènes appelés gènes modificateurs), par des facteurs environnementaux, comme le

suivi conforme des traitements, la qualité de l'air, l'état nutritionnel et l'âge auquel est survenue la première infection pulmonaire [31, 32].

1.4 Physiopathologie

1.4.1 Atteinte pulmonaire

La protéine CFTR se retrouve dans les cellules épithéliales au niveau des poumons et régule le liquide de surface des voies respiratoires [3]. Ce liquide est composé d'une couche aqueuse et muqueuse ainsi que des mucines qui ont la capacité de capturer des pathogènes et permettent leur élimination par les cellules ciliées [3]. On y retrouve aussi des peptides antimicrobiens et des cellules du système immunitaire inné pouvant phagocyter des micro-organismes, comme des macrophages et des neutrophiles [3]. Une mutation du CFTR cause un transport altéré du bicarbonate, du sodium et du chlorure menant à une défense diminuée contre les agents pathogènes et, du même fait, à une colonisation bactérienne chronique des poumons [3]. La réabsorption de sodium au niveau de la membrane épithéliale des voies respiratoires est augmentée chez les personnes atteintes de la FK. Cela cause une déshydratation du liquide de surface et détériore la clairance mucociliaire [32]. Dès les premiers mois de vie d'un nouveau-né atteint de la FK, la défense contre les infections pulmonaires est altérée [3]. De plus, l'atteinte de la sécrétion de bicarbonate par le CFTR diminue le pH du liquide de surface. L'impact de cette acidification n'est pas encore tout à fait compris, mais il est possible qu'elle contribue à l'atteinte respiratoire [3].

La principale morbidité et cause de mortalité en FK sont des atteintes respiratoires [4]. Elles sont causées par l'accumulation du mucus épais et visqueux qui crée un milieu propice à la colonisation bactérienne, en plus d'une clairance non-efficace des cils des voies respiratoires [32]. Cette colonisation chronique des poumons engendre une inflammation qui est elle-même aussi caractérisée comme étant chronique. Avec les années, un remodelage du tissu pulmonaire a lieu et une bronchiectasie s'installe, soit une dilatation anormale des bronches qui favorise les infections [32]. Les principaux symptômes pulmonaires de la FK sont la toux, la production de sécrétions et des infections nécessitant un traitement antibiotique oral ou intraveineux [5]. À cause de cette atteinte pulmonaire, les patients atteints de la FK font face à

une tolérance diminuée aux activités quotidiennes et ont une espérance de vie réduite [32]. Par exemple, la FK peut altérer la capacité à pratiquer un sport ou même répondre adéquatement aux exigences d'un emploi. Aux États-Unis, 11 % des patients sondés par la Fondation de la FK ont rapporté utiliser une supplémentation en oxygène pour leur permettre d'avoir une respiration adéquate et de pouvoir pratiquer des activités de la vie quotidienne [33].

Le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) est utilisé afin d'évaluer et de suivre la santé respiratoire des patients, dès l'âge de six ans [4]. On demande à l'individu d'expirer le plus d'air possible en une seconde et on calcule ensuite un VEMS en pourcentage de ce qui était prévu en comparant son résultat à celui d'une personne du même âge, de la même ethnie, du même sexe et de la même taille [4]. Ainsi, lorsque l'on parle de fonction pulmonaire, on fait référence à la mesure du VEMS%. La fonction pulmonaire en FK diminue graduellement en vieillissant, soit environ de 1,6 % annuellement [4]. Toutefois, grâce à une amélioration du traitement, la fonction pulmonaire augmente au niveau populationnel. En 1995 au Canada, la fonction pulmonaire médiane à l'âge de 30 ans pour une personne atteinte de la FK était de 49,8 % tandis qu'elle est maintenant de 65,7 % [4]. La fonction pulmonaire peut être catégorisée selon sa valeur pour décrire le degré de sévérité (Tableau 2).

Tableau 2 : Classification de l'atteinte pulmonaire selon le VEMS [4]

Classification de l'atteinte pulmonaire	Intervalle de VEMS (%)
Normale	≥ 90
Légère	70 à 89
Modérée	40 à 69
Sévère	< 40

Au Canada, la majorité des enfants atteints de la FK ont une fonction pulmonaire normale, tandis que la majorité des adultes ont une atteinte pulmonaire modérée [4]. Un peu plus de 15 % des adultes ont une atteinte sévère et moins de 20 % ont une fonction pulmonaire normale [4].

Les exacerbations pulmonaires (PEx pour *Pulmonary exacerbation*) surviennent lorsque la colonisation bactérienne au niveau des voies respiratoires devient trop importante [34]. Durant une PEx, les symptômes classiques de la FK s'exacerbent de façon aiguë; la toux, la dyspnée, les expectorations, la fièvre, la douleur thoracique, une diminution de la fonction pulmonaire, une perte d'appétit, une perte d'énergie et de poids [5, 34]. Il n'existe pas de définition standardisée, mais on considère souvent la nécessité d'employer un traitement antibiotique intraveineux comme un équivalent à une PEx [5]. Une étude prospective canadienne ontarienne a observé une fréquence de 68 % de PEx dans cette population (N=446), dont 33 % des patients qui en font plus de deux par année [35]. Les facteurs de risques de PEx identifiés sont le sexe féminin, le diabète et une fonction pulmonaire initialement plus basse [35]. Ces PEx combinées à un état inflammatoire chronique contribuent au déclin progressif de la fonction pulmonaire en FK [5]. Les patients souffrant de plus de deux PEx/année ont un risque augmenté de déclin du VEMS de 5 % par année, de subir une transplantation pulmonaire et de mortalité [35]. Pour toutes ces raisons, il est important d'investir dans la recherche sur la prévention des PEx en FK [5].

Toutefois, la protéine CFTR n'est pas exclusivement retrouvée dans le système respiratoire. On la retrouve aussi dans les cellules épithéliales tapissant le système digestif, le canal pancréatique, les conduits de la vésicule biliaire, les conduits des glandes sudoripares ainsi que dans les cellules immunitaires [32]. Des complications spécifiques sont reliées à ces autres localisations (Tableau 3).

Tableau 3 : Morbidités de la FK et leur prévalence [4, 32, 35]

Morbidité	Prévalence en FK (%)
Infertilité	98 (chez les hommes)
Insuffisance pancréatique	90
Infection pulmonaire	45 à 70
Diabète associé à la FK	45
Malnutrition	20 à 45
Maladie hépatique associée à la FK	5

1.4.2 Atteinte digestive

La protéine CFTR se retrouve sur les cellules épithéliales de la paroi du système digestif ainsi que sur certains organes de ce système [6]. Le mucus épais et visqueux au niveau des poumons est aussi présent dans le système digestif et diminue la lumière des intestins et des canaux des organes digestifs. Cela cause de l'inflammation et une dégradation des tissus pancréatiques, hépatiques, de la vésicule biliaire et des intestins [6]. Les comorbidités digestives en FK sont l'insuffisance pancréatique exocrine et endocrine, une sécrétion altérée de bicarbonate et d'acide biliaire et une malabsorption et malnutrition secondaires aux mucus épais recouvrant la paroi intestinale [6].

Comme dans les autres organes, une protéine CFTR non fonctionnelle mène à une sécrétion diminuée d'eau, de chlorure et de bicarbonate ce qui diminue le pH du mucus des cellules épithéliales intestinales [6]. Le pH du mucus devient plus acide et endommage l'épithélium [6]. Au niveau du pancréas, ce pH acide déclenche une activation prématurée des enzymes digestives dans les canaux pancréatiques, ce qui a pour conséquence d'accélérer la destruction du pancréas exocrine et, plusieurs années plus tard, du pancréas endocrine [36]. Normalement, un pancréas sain sécrète du bicarbonate afin de neutraliser le pH acide de l'estomac [37]. En FK, le pancréas n'est pas autant efficace pour sécréter le bicarbonate, ce qui résulte en un pH acide qui atteint le duodénum [37]. De plus, l'accumulation de mucus épais et visqueux mène à l'obstruction des canaux, dont ceux du pancréas. Une fibrose progressive et une infiltration

lipidique s'installent au niveau du tissu pancréatique [38]. Ces éléments empêchent le transport adéquat des enzymes pancréatiques dans la lumière intestinale, qui normalement, permettraient une digestion fonctionnelle [38]. Entre 85 à 90 % des patients atteints de la FK ont une insuffisance pancréatique exocrine (IPE) et doivent avoir recours à une supplémentation en enzymes afin de bien digérer et absorber les nutriments [6]. De plus, la malnutrition secondaire à des besoins nutritionnels augmentés et à une perte énergétique, causée par une maldigestion et une malabsorption, est fréquente en FK [38]. La prolifération bactérienne du petit intestin, l'inflammation intestinale augmentée par le pH acide et une dysfonction du muscle entérique circulaire contribuent aussi à la malabsorption [6]. Les patients atteints d'IPE ont plus de risque de développer un diabète associé à la FK car la fibrose secondaire à la pancréatite chronique occasionne une atteinte des îlots de Langerhans où se retrouvent les cellules β productrices d'insuline. Ainsi, l'IPE est souvent accompagnée d'une atteinte endocrine.

Les gens atteints d'IPE ont une digestion et une absorption qui varient selon les macronutriments ingérés. Premièrement, la digestion et l'absorption des glucides et des protéines sont assez semblables aux sujets sains, malgré une IPE [6]. En effet, leur digestion peut se faire grâce à plusieurs enzymes, soit celles sécrétées par les glandes salivaires, les enzymes gastriques, pancréatiques et intestinales [6]. Toutefois, ce sont les lipides qui sont problématiques en FK. Si l'IPE n'est pas traitée, les patients souffrent de stéatorrhée, soit une quantité excessive de graisse dans les selles, ainsi que de douleurs abdominales, d'une malnutrition et d'une perte de poids [6, 37, 39]. Par exemple, si des glucides ne sont pas totalement digérés, ils peuvent être fermentés par les bactéries de la flore intestinale et produire ainsi des gaz et engendrer des ballonnements et des inconforts digestifs [37]. Cela s'explique par une vulnérabilité augmentée de la lipase au pH acide et par une diminution de sécrétion d'acide biliaire [6]. Le pH étant plus élevé au niveau du duodénum suite à une diminution de la sécrétion de bicarbonate par le CTRF du pancréas, la bile précipite ce qui altère la formation de micelles et diminue ainsi l'absorption lipidique [6]. Ainsi, la malabsorption a particulièrement lieu avec les lipides et les vitamines liposolubles [6].

De plus, en FK, le foie est aussi atteint, mais de façon moins importante. Environ 5 % des gens atteints de la FK souffrent de maladie hépatique [32]. La bile produite par le foie, qui participe à l'absorption du gras, est parfois épaisse et a de la difficulté à être sécrétée adéquatement [37]. Des pierres (calculs) dans la vésicule biliaire, où la bile est entreposée entre les repas, peuvent ainsi se former et il est parfois nécessaire de retirer chirurgicalement la vésicule si le patient présente des épisodes récurrents de coliques hépatiques [37].

La constipation est aussi un problème fréquent en FK et elle peut même se compliquer en obstruction intestinale [37]. Cela est causé par le mucus épais et visqueux recouvrant la lumière intestinale, la sécrétion diminuée de fluide par le pancréas et une motilité intestinale réduite [37]. La constipation est caractérisée par une quantité de selles réduite au cours des dernières semaines. Les selles sont généralement plus petites et plus dures et leur élimination est plus ardue [37]. La douleur abdominale associée à la constipation se situe souvent en péri-ombilical [37]. Le syndrome d'occlusion distale de l'intestin (SODI) est une situation plus sévère et se développe plus rapidement, soit en quelques jours seulement [37]. Il s'agit d'une obstruction complète ou partielle qui est typique de la population atteinte de la FK [37, 40]. Chez les adultes, l'incidence annuelle est de 7,8 épisodes par 1000 patients [40]. Dans cette situation, les selles s'accumulent à la jonction du petit et du côlon, générant de la douleur [37]. Les symptômes sont la nausée, le vomissement, une douleur au quadrant inférieur droit et une sensation de plénitude désagréable [37]. Le SODI peut être traité à domicile avec un laxatif ou dans des cas plus sévères, une hospitalisation sera alors nécessaire [37]. Les facteurs de risque de souffrir de SODI sont une prise non adéquate des enzymes pancréatiques, une hydratation sous-optimale, la prise de narcotiques pour contrôler la douleur et un état aigu de la maladie [37, 40]. Chez le nourrisson, juste après la naissance, l'iléus méconial correspond à l'obstruction de l'iléon terminal par un méconium anormalement épais qui constitue un symptôme fréquent en cas de FK.

Les gens atteints de la FK sont aussi plus vulnérables aux reflux gastroœsophagiens de par leur toux plus fréquente qui peut engendrer des dommages à l'œsophage [37]. Ce trouble peut être traité par la médication comme des inhibiteurs de la pompe à protons ou en suivant

certaines conseils nutritionnels tel que de ne pas s'étendre immédiatement suite à un repas, éviter les repas épicés et éviter l'alcool [37].

1.5 Diagnostic et dépistage

Le diagnostic de la FK était initialement basé sur le phénotype, en reconnaissant les symptômes caractéristiques de la maladie [24]. Les signes et les symptômes pouvant indiquer qu'une personne souffre de la FK sont des pancréatites, des symptômes respiratoires, telle une dyspnée et une toux augmentée, des sinusites chroniques et une infertilité chez les hommes [24]. De nos jours, le dépistage chez les nouveau-nés est maintenant accessible (il le sera à partir du printemps 2018 au Québec) et au Canada, 48 % des cas sont diagnostiqués via cette nouvelle approche [4]. Aux États-Unis, on parle plutôt de 64 % des diagnostics [24]. Ce type de dépistage permet d'identifier des nouveau-nés atteints de la FK qui ne présentent pas encore de signes de la maladie grâce à un échantillon sanguin pris sur le talon du nouveau-né [24]. Si le dépistage néonatal n'est pas disponible, il est possible de dépister les enfants ayant des signes et des symptômes de la maladie (iléus méconial, infections récurrentes etc.) ou ayant un historique de FK dans leur famille [24]. Suite à ce dépistage, les nouveau-nés doivent faire un test de sudation qui confirmera le diagnostic lorsque la concentration de chlorure est élevée [24]. Le test de sudation est le test de référence recommandé (*gold standard*) pour diagnostiquer la FK [24]. Autrement, des tests génétiques ou la mesure d'enzymes dans l'intestin peuvent aussi confirmer le diagnostic [1].

1.6 Traitement

Le traitement de la FK est complexe et se fait de façon multidisciplinaire avec la collaboration avec de multiples professionnels de la santé, dont les médecins (principalement pneumologue, mais aussi endocrinologue, gastroentérologue, oto-rhino-laryngologiste, etc.), l'infirmière, le nutritionniste, le physiothérapeute et le kinésologue. Tous ces professionnels participent à la gestion de la santé pulmonaire. Les buts du traitement sont de nettoyer le mucus épais, de prévenir la destruction du tissu pulmonaire et de retarder la progression de la maladie tout en maintenant une fonction pulmonaire adéquate et en contrôlant les symptômes tels que la dyspnée [41].

Le pneumologue et l'infirmière s'occupent principalement du traitement agressif antibiotique et le nutritionniste s'assure que les patients ont un bon état nutritionnel [41]. Le traitement nutritionnel comprend une diète hypercalorique, une supplémentation en enzymes pancréatiques et en multivitamines. Les détails nutritionnels sont discutés dans le quatrième chapitre. Le physiothérapeute, le médecin et le kinésologue s'occupent du traitement de clairance des voies respiratoires, qui comprend la prise d'inhalateurs, des techniques de clairance et de l'activité physique [41]. Le kinésologue crée aussi des programmes d'entraînement personnalisé pour les patients. Il a été démontré qu'un entraînement combinant l'exercice physique aérobique et/ou anaérobique augmente la capacité aérobique, la fonction pulmonaire et la qualité de vie [42]. Une étude d'intervention par notre laboratoire a analysé si un programme d'entraînement mixte (aérobique et de résistance) d'une durée de douze semaines pouvait aider au contrôle glycémique chez des patients ayant la FK et une intolérance au glucose (prédiabétique ou diabétique sans traitement pharmacologique) [43]. Une diminution de la glycémie et une meilleure sensibilité à l'insuline ont été observées chez les patients faisant le programme d'exercice comparativement à ceux étant restés sédentaires [43].

Les PEx doivent être traitées de manière intensive afin de résoudre l'aggravation des symptômes et de restaurer la fonction pulmonaire telle qu'elle était avant l'épisode aigu de PEx [5]. La Fondation de la FK (États Unis) suggère d'augmenter les doses des médicaments pris de façon quotidienne (ex : bronchodilatateurs), d'intensifier les thérapies de clairance des voies respiratoires comme allonger les périodes de *clapping* et d'ajouter des antibiotiques [5]. Il est parfois possible de faire le traitement antibiotique à domicile, mais il arrive souvent qu'une hospitalisation soit nécessaire [5]. Pour que le traitement ait lieu au domicile des patients, ceux-ci ne doivent pas avoir d'atteinte respiratoire trop sévère, doivent avoir peu de comorbidités et avoir un support adéquat d'un tiers [5]. Le traitement antibiotique est en moyenne d'une durée de 17 jours chez les adultes [5]. Il a toutefois été souvent observé que les patients ne retournent pas à leur VEMS initial avant l'infection, malgré le traitement [5]. Cela indique que des recherches supplémentaires sont nécessaires pour améliorer la prévention et la prise en charge des PEx.

Les potentialisateurs sont une nouvelle classe de médicaments utilisés en FK [44]. Ceux-ci aident à l'ouverture du canal CFTR et améliorent sa fonction de 30 à 50 % [29]. Un potentialisateur ciblant la mutation du CFTR G551D nommé *Ivacaftor* a démontré des effets cliniques notables [44]. Dans une étude d'intervention ayant un échantillon de 84 participants, la fonction pulmonaire mesurée par VEMS s'est améliorée de 10 % après 24 semaines [45]. De plus, le poids avait augmenté de 2,7 kg et les exacerbations pulmonaires avaient diminué de 55 % [45]. Ces résultats impressionnants sont pleins d'espoir pour les patients et les professionnels de la santé, mais ces médicaments ne sont disponibles que pour une partie restreinte de la population atteinte de la FK puisqu'ils ne peuvent cibler que certaines mutations. Par exemple, *Ivacaftor* s'est avéré efficace pour la mutation R117H, mais l'ampleur des bénéfices était réduite avec d'autres mutations, par exemple G551D [44]. Le prochain défi des compagnies pharmaceutiques ainsi que des équipes de recherche travaillant sur les potentialisateurs est donc de développer des molécules pouvant être utilisées chez une plus grande proportion de patients.

Une autre nouvelle classe de médication a fait apparition dans les dernières années en FK ; les correcteurs. Les correcteurs agissent aussi sur le CFTR, mais de façon différente des potentialisateurs. Ces médicaments, tel que *Lumacaftor*, aident la protéine CFTR à se rendre à la membrane des cellules et augmentent ainsi la quantité de canaux à la surface [44]. Une récente étude regroupant 1108 participants a observé que la combinaison d'*Ivacaftor* et *Lumacaftor* améliorait de 3 % la fonction pulmonaire et diminuait la fréquence d'exacerbations pulmonaires de 33 à 40 % [44, 46]. Ces bénéfices n'ont été observés que chez les patients homozygotes pour la mutation $\Delta F508$ et non pas pour les patients hétérozygotes. Des effets secondaires ont toutefois été associés à la prise de *Lumacaftor* chez 5 à 10 % des patients, surtout chez ceux ayant une fonction pulmonaire basse initialement [44]. Ces effets secondaires, soit une respiration sifflante ou une sensation de dyspnée, étaient pour la plupart transitoires [44]. Malgré que cette avenue thérapeutique semble prometteuse, les potentialisateurs et/ou correcteurs sont très dispendieux et les coûts peuvent s'élever jusqu'à 300 000 \$ par année. Beaucoup de ces nouveaux traitements ne sont pas remboursés par la Régie d'assurance maladie du Québec [47, 48].

CHAPITRE 2 : LE DIABÈTE ASSOCIÉ À LA FIBROSE KYSTIQUE

Grâce à une optimisation des traitements médicaux et nutritionnels, l'âge médian de survie a grandement augmenté, passant de 30 ans en 1995 à 52 ans en 2015 [4]. Ce vieillissement a engendré l'émergence de nouvelles comorbidités, dont la plus commune, après les complications respiratoires, est le diabète associé à la FK (DAFK) [49]. Non seulement le DAFK représente une implication additionnelle au niveau du traitement pour le patient, mais il est de plus associé à une morbidité et à une mortalité augmentées [50].

2.1 Définition

Le DAFK se développe principalement suite à une diminution de la sécrétion d'insuline. Cette diminution d'insuline engendre peu à peu une augmentation de la glycémie au cours des années, marquant la transition d'un état pré-diabétique à un franc diabète. Contrairement au diabète de type 1, cette diminution d'insuline n'est pas totale et l'auto-immunité n'est pas impliquée [9]. Cette diminution de sécrétion d'insuline est principalement secondaire à une fibrose du tissu pancréatique ce qui détruit progressivement les îlots de Langerhans [9]. La première phase de sécrétion d'insuline est la plus affectée en FK (au cours des trente premières minutes post-prandiales) [51]. Les patients souffrants de DAFK présentent parfois une résistance à l'insuline, mais cet aspect est encore peu connu et de plus en plus d'équipes de recherche se penchent sur la question [10]. Contrairement au diabète de type 2, la résistance à l'insuline n'est pas la cause dominante, mais dans un contexte de sécrétion d'insuline très limitée, la résistance à l'insuline, même modeste, pourrait avoir un effet important sur les glycémies. Ainsi, le DAFK est une complication bien distincte du diabète de type 1 et 2, les formes les plus communes de diabète (Tableau 4). Les principaux facteurs de risque associés au développement du DAFK sont le vieillissement, le sexe féminin, l'IPE et l'utilisation de corticostéroïdes [52].

Tableau 4 : Différence entre le DAFK et les deux principaux types de diabète

	Diabète de type 1	Diabète de type 2	DAFK
Âge au diagnostic (ans)	< 20	> 40	20 - 24
IMC moyen	Normal	Surpoids à obèse	Maigre
Sécrétion d'insuline	Absente	↓	↓ ↓ sévère
Sensibilité à l'insuline	↓	↓ ↓ ↓	Stable ou ↓
Complications macrovasculaires	Oui	Oui	Non
Complications microvasculaires	Oui	Oui	Rare
Cause de décès principale	Cardiovasculaire	Cardiovasculaire	Respiratoire
Traitements disponibles	Insuline et intervention nutritionnelle	Diète contrôlée en glucides, agents oraux hypoglycémiant, insuline et intervention nutritionnelle	Insuline et/ou intervention nutritionnelle

La glycémie à jeun étant souvent normale pour les patients atteints de la FK, les glycémies post-prandiales (GPP) représentent la problématique principale du DAFK [7, 11]. Même chez des patients normotolérants au glucose, des hyperglycémies post-prandiales sont parfois observées, par exemple lors de la lecture en continu de la glycémie [11]. Le DAFK est diagnostiqué majoritairement chez les adultes, mais les enfants peuvent aussi en être atteints. Le pré-diabète (intolérance au glucose ou catégorie INDET pour *indeterminate glucose tolerance*) est une condition qui est présente chez plusieurs enfants et jeunes adultes. Près de 15 % des enfants et 50 % des adultes sont atteints du DAFK, alors que 40 % des enfants entre 6 et 10 ans ont une tolérance anormale au glucose [7, 53]. Ces hyperglycémies aléatoires augmentent le risque de souffrir ultérieurement de DAFK et elles sont associées à un déclin

clinique accéléré (perte de poids et de fonction pulmonaire) [54]. En effet, Lanng et al. ont observé une accélération de la perte de poids et de la fonction pulmonaire qui débute trois à quatre ans avant le diagnostic du DAFK [55].

2.2 Diagnostic et dépistage

Il est important de diagnostiquer et de prendre en charge rapidement les patients souffrant de DAFK puisqu'il est associé à une baisse de la fonction pulmonaire et à un état nutritionnel altéré [7]. Le test standard pour diagnostiquer le DAFK est l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) [8]. On recommande de le faire de façon annuelle chez tous les patients de plus de 10 ans ayant la FK [8]. Ce test se fait en matinée et le patient doit être à jeun huit heures avant et être dans une période de santé stable depuis six semaines [8]. La première glycémie est mesurée au début du test (au temps 0). Ensuite, on remet un jus sucré au patient (1,75 g de glucose/kg de poids corporel jusqu'à un maximum de 75 g) et il doit le boire en totalité en moins de 5 minutes. Une deuxième glycémie est alors mesurée deux heures après le début du test [8]. Des valeurs de référence ont été établies pour catégoriser la tolérance au glucose et celles utilisées pour les patients atteints de la FK sont les mêmes que pour les autres formes plus communes de diabète (tableau 5). Toutefois, plusieurs centres ont ajouté des mesures additionnelles chaque 30 minutes durant les deux heures du test suite à un intérêt scientifique et clinique grandissant des glycémies intermédiaires en FK [56].

Tableau 5 : Classification de la tolérance au glucose en fonction des résultats de l'HGPO

Tolérance au glucose	Glycémie à 2 heures-HGPO (mmol/L)
Normotolérant (NGT)	< 7,8
Intolérant (IGT)	≥ 7,8 et < 11,1
Indéterminé (INDET)	< 7,8, mais ≥ 11,1 à la mi-test (60 minutes)
Diabète associé à la fibrose kystique (DAFK)	≥ 11,1

Les catégories INDET et IGT sont des états pré-diabétiques. La catégorie « INDET » est récemment utilisée pour décrire un patient ayant une glycémie anormalement élevée au milieu du test, mais qui revient à la normale à la fin du test. Une glycémie élevée à la mi-test, comme

c'est le cas des patients INDET, a été associée à une fonction pulmonaire diminuée [57, 58]. Bien que le concept « INDET » soit étudié pour le diabète de type 2, il n'est pour l'instant pas reconnu pour le DAFK.

Les autres tests diagnostiques classiques du diabète telles que l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) et la glycémie à jeun ne sont pas recommandées en FK puisqu'elles ne sont pas assez sensibles [7]. En effet, la glycémie à jeun est souvent dans les normes même lorsque la personne souffre de diabète. On peut aussi observer des valeurs normales d'HbA_{1c} chez des patients ayant des glycémies franchement diabétiques à l'HGPO. Parmi les hypothèses émises pour expliquer une valeur moindre d'HbA_{1c} pour les patients atteints de la FK, il a été évoqué que les excursions glycémiques sont plus courtes que dans le diabète de type 1 et 2, ou encore qu'un renouvellement accéléré des globules rouges puissent être responsables d'une plus faible glycation [7].

2.3 Traitement

2.3.1 Insulinothérapie

À ce jour, l'insulinothérapie est le seul traitement médical recommandé pour le DAFK [7, 38, 59]. L'insulinothérapie est avantageuse en FK, puisqu'elle permet de contrôler la glycémie tout en stabilisant la fonction pulmonaire et en améliorant l'état nutritionnel en augmentant le poids des patients [60, 61]. Comme expliqué ci-haut, beaucoup de patients subissent une détérioration clinique quelques années avant le diagnostic du DAFK, mais généralement l'introduction de l'insuline permet de stabiliser le poids et la fonction pulmonaire et même dans certains cas d'observer une amélioration de ces paramètres. On explique cet effet bénéfique de l'insuline par son action anabolique qui augmente la protéosynthèse et favorise ainsi un maintien ou même un gain de poids [7]. En FK, la malnutrition est étroitement liée à la fonction pulmonaire et une amélioration de l'état nutritionnel peut ainsi empêcher un déclin de la fonction pulmonaire [61]. Lorsqu'un bon état nutritionnel est présent, la masse musculaire est plus saine et la fonction de certains muscles est mieux maintenue dont le diaphragme, un muscle impliqué dans la respiration [61]. De plus, les besoins ventilatoires sont plus importants en FK, comparativement à la population générale. La dépense

énergétique reliée à la respiration est donc plus élevée. L'insuline facilite l'utilisation du glucose par les muscles respiratoires et permet de combattre ces besoins augmentés. Finalement, la suppression de la protéolyse par l'insuline permettrait de conserver une plus grande masse musculaire respiratoire et maintenir une meilleure fonction pulmonaire [61]. L'effet positif de l'insuline a aussi été observé dans une population de patients pré-diabétiques FK, cependant le moment optimal pour introduire l'insulinothérapie demeure largement débattu [7].

Autrefois, l'insuline (insuline basale de longue durée d'action) n'était prescrite que pour les patients souffrants d'hyperglycémies à jeun. Toutefois, les patients DAFK ayant des glycémies à jeun normalisées, mais qui conservent des excursions GPP bénéficient de l'ajout d'insuline ultra-rapide aux repas [7]. Des injections d'insuline multiples ou une infusion continue sous-cutanée via une pompe à insuline sont deux options de traitement [59]. La pompe à insuline est une avenue pratique car elle offre beaucoup de flexibilité pour les heures et le contenu des repas qui sont deux facteurs très variables pour de nombreux patients [7].

Les agents hypoglycémisants oraux ne sont pas recommandés actuellement en FK puisqu'ils sont peu efficaces dans ce type de diabète et qu'ils peuvent engendrer des effets secondaires gastro-intestinaux [7, 59]. Cependant, une étude récente suggère qu'un insulino-sécrétagogue de courte action, soit le Replaglinide, pourrait être pertinent dans le traitement du DAFK [62].

2.3.2 Supplémentation en enzymes pancréatiques

Le rôle premier des enzymes pancréatiques est d'aider à la digestion des aliments, mais elles ont aussi un impact sur la glycémie. Normalement, la digestion des lipides ralentit la vidange gastrique et permet une absorption des glucides plus graduelle [7, 11]. Toutefois, en FK, la maldigestion des lipides accélère la vidange gastrique ce qui mène à une hyperglycémie post-prandiale, chez les patients intolérants au glucose (pré-diabétique et DAFK) et même chez certains patients normotolérants au glucose [11, 63]. La supplémentation en enzymes pancréatiques permet de ralentir la vitesse du système digestif et ainsi absorber plus progressivement les glucides et diminuer la glycémie, sans toutefois la normaliser [11]. Une

étude d'intervention a aussi observé une augmentation de la sécrétion des hormones incrétines *Glucagon-like peptide-1* (GLP-1) et peptide insulino-trope dépendant du glucose (GIP pour *Gastric inhibitory polypeptide*) suite à une supplémentation en enzymes pancréatiques, mais peu de données existent à ce propos [11].

On recommande d'optimiser la supplémentation enzymatique en prescrivant la dose adéquate et de rappeler au patient que le meilleur moment pour prendre ses enzymes est en pré-prandial [7]. La diminution des inconforts digestifs tels que la stéatorrhée, le ballonnement, les flatulences, la douleur abdominale ou l'occlusion intestinale est un indice que le dosage est approprié [7].

2.3.3 Hormones incrétines

Les hormones incrétines, telles que le GLP-1 et le GIP, jouent un rôle significatif dans le contrôle glycémique [7, 11]. Ces hormones sont sécrétées par des cellules intestinales, entre autres, suite à la consommation de nourriture. Elles favorisent la sécrétion d'insuline de façon gluco-dépendante avec une action importante en cas d'hyperglycémie, mais les hypoglycémies sont évitées grâce à une perte de leur efficacité lorsque la glycémie se normalise [9]. La digestion des lipides en acides gras libres joue un rôle important pour stimuler la sécrétion d'incrétines. Toutefois, cela est problématique en FK puisqu'environ 90 % des individus ayant la FK ont une digestion des lipides altérée et elle n'est pas complètement corrigée par la supplémentation enzymatique [11]. La sécrétion d'incrétines est par conséquent souvent diminuée en FK, peu importe le statut de tolérance au glucose du patient [9]. L'impact de ce phénomène sur la sécrétion d'insuline n'est toutefois pas encore clairement établi [9]. Plus de données sont nécessaires afin d'émettre une recommandation concernant leur utilisation comme agents thérapeutiques, comme par exemple les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidases-4 ou les analogues du GLP-1 [9, 11]. Il est peu probable que les analogues du GLP-1 soient un traitement de choix car leur utilisation est accompagnée d'une perte de poids alors qu'un des objectifs majeurs du traitement en FK est le maintien du poids. Cependant, l'émergence d'un sous-groupe de patients atteints de la FK en surpoids ou obèses pourrait amener à réviser cette position.

CHAPITRE 3 : LA VITAMINE D

La vitamine D, que l'on appelle aussi calciférol, est un nutriment liposoluble essentiel chez l'être humain [64]. Elle se retrouve dans la diète, mais le corps humain est aussi capable de produire de la vitamine D grâce aux rayons ultraviolets B du soleil [64]. La classification de cet élément est un sujet de débat puisque certains l'identifient à une hormone plutôt qu'à un nutriment [14, 65]. En effet, la vitamine D agit de manière semblable et elle a une structure qui s'apparente aux hormones stéroïdiennes dans notre organisme [65]. Le terme vitamine est tout de même adéquat puisqu'il s'agit d'un composé organique essentiel au bon fonctionnement métabolique qui est présent naturellement dans les aliments et qui peut engendrer une maladie si elle n'est pas consommée en quantité suffisante. Toutefois, puisque la vitamine D peut être produite de façon endogène par le corps, un apport via l'alimentation ne serait donc pas indispensable, en autant qu'une exposition adéquate au soleil soit accessible régulièrement [65].

3.1 Sources

La vitamine D s'obtient soit de façon endogène cutanée ou de sources exogènes, via l'alimentation. Toutefois, la vitamine D se retrouve naturellement dans très peu d'aliments. Dans les pays nordiques ($> 43^\circ$ au Nord), les sources alimentaires sont essentielles durant l'hiver, puisque la production endogène est non-significative [14]. Les sources alimentaires animales sont le foie, le gras et les huiles de certains poissons (morue, flétan, thon et saumon). On peut aussi retrouver cette vitamine dans les jaunes d'œufs de poules ayant consommées de la vitamine D [14]. De plus, au Québec, les produits laitiers sont obligatoirement enrichis de vitamine D depuis 1965 [66]. L'imposition de cette supplémentation a été créée dans le but d'éradiquer le rachitisme, une maladie répandue chez les enfants d'âge scolaire canadiens dans les années 1900 [14, 66]. L'incidence annuelle du rachitisme au Québec a subi une forte régression suite à l'initiation de cette supplémentation, passant de 130 à 0 cas par 1000 enfants de 1968 à 1976 [14]. La supplémentation en vitamine D est aussi permise dans les boissons végétales et les jus d'orange déjà enrichis en calcium [67]. Les sources alimentaires végétales sont moins nombreuses, soit la levure alimentaire et les champignons shiitake [14].

3.2 Physiologie

L'absorption et le métabolisme de la vitamine D sont particuliers puisque la vitamine D a des sources endogènes et exogènes. De plus, n'étant pas naturellement active, elle nécessite certaines transformations par différents organes pour pouvoir ultimement jouer son rôle dans l'organisme [64].

3.2.1 Absorption et métabolisme

La vitamine D que l'on retrouve dans les aliments a deux formes distinctes ; soit l'ergocalciférol (vitamine D₂) ou le cholécalciférol (vitamine D₃). Les deux formes sont liposolubles et sont absorbées par les cellules de l'intestin grêle ; les entérocytes, via des micelles et ce, grâce aux sels biliaires. Le lieu principal d'absorption est le petit intestin proximal. Une fois dans l'entérocyte, la vitamine D est intégrée à la formation des chylomicrons. Lorsque les chylomicrons sont assemblés, ceux-ci sont sécrétés dans les vaisseaux lymphatiques. Par la suite, ils sont déversés dans la circulation sanguine au niveau de la veine porte. Les lipoprotéines lipases en circulation hydrolysent les triglycérides des chylomicrons et les résidus de ces chylomicrons, appelés remnants, sont captés par le foie. À cet état, la vitamine D est toujours inactive et nécessite l'intervention du métabolisme hépatique (Figure 2).

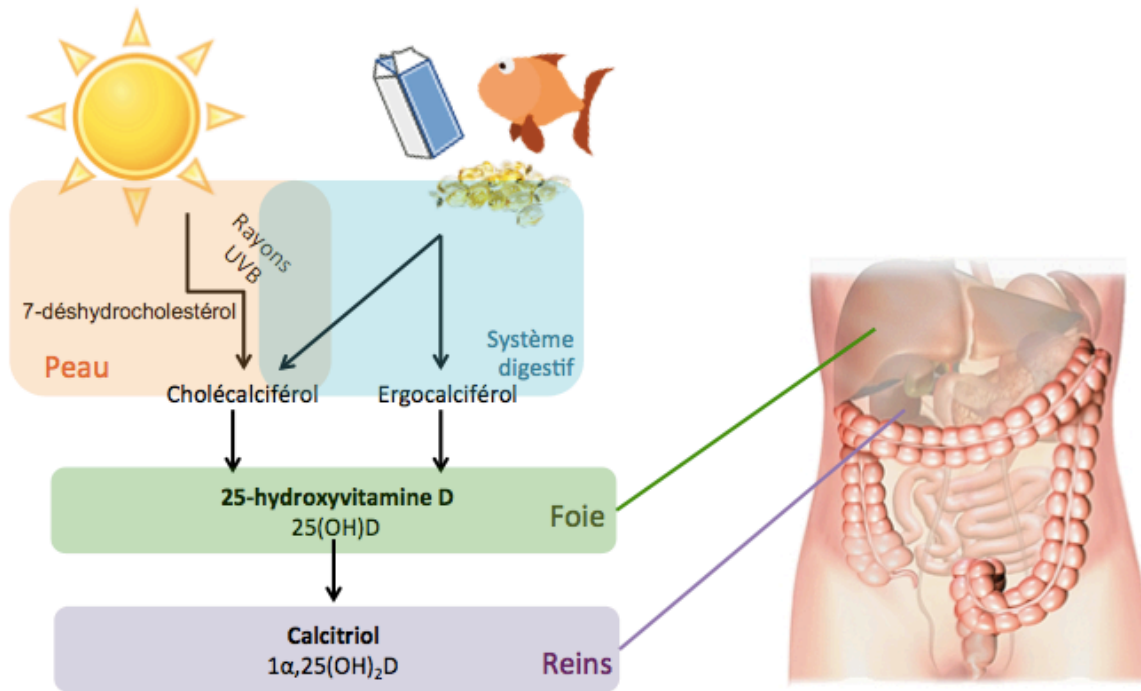


Figure 2 : Le métabolisme de la vitamine D chez l'humain (inspiré de K. Herscovitch et al.) [68]

La vitamine D est ensuite dirigée vers le foie où elle est hydroxylée en 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D]. Cette étape s'appelle la 25-hydroxylation [14]. Cette forme de vitamine D est la plus commune dans la circulation sanguine puisqu'elle a un temps de demi-vie plus élevé grâce à sa grande affinité avec la protéine de liaison nommée DBP (*DBP* pour *Vitamin D Biding Protein*) [14]. Afin de pouvoir exercer ses fonctions physiologiques, la 25(OH)D doit ensuite être hydroxylée par les reins en $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$, le calcitriol [14]. Cette dernière hydroxylation, appelée la 1α -hydroxylation, est régulée par la parathormone, selon la calcémie et la phosphatémie [64]. L' 1α -hydroxylation a principalement lieu dans les reins, mais on retrouve aussi l'enzyme qui fait cette activation (1α -hydroxylase) dans d'autres organes comme la peau, le système immunitaire et les intestins [14]. Les métabolites inactifs de la vitamine D sont principalement excrétés via la bile et une certaine quantité via l'urine [64].

Tableau 6 : Différences entre la vitamine D₂ et D₃ [14, 67]

	Vitamine D₂	Vitamine D₃
Sources	<ul style="list-style-type: none"> • Aliments de source végétale • Aliments supplémentés 	<ul style="list-style-type: none"> • Production endogène cutanée • Aliments de source animale
Transport dans la circulation sanguine	Chylomicrons	<ul style="list-style-type: none"> • Source endogène : protéine de liaison DBP • Source alimentaire : Chylomicrons
Activité biologique	Plusieurs études ayant observé que la vitamine D ₂ est moins efficace pour augmenter ou maintenir les niveaux sériques de 25(OH)D, l'activité biologique de la vitamine D ₃ semble supérieure. Cela semble attribuable en partie à une dégradation plus rapide de la vitamine D ₂ par l'enzyme cytochrome P-450, ce qui limiterait son action.	

La vitamine D endogène provient d'une réaction cutanée suite à une exposition à la lumière ultraviolette B du soleil et grâce à la chaleur du corps humain. La peau produit de la vitamine D₃ à partir du 7-déshydrocholestérol [14]. L'utilisation de la crème solaire limite la production cutanée [64, 67]. Cette vitamine D₃ est ensuite transportée de la peau à des tissus d'entreposage ou vers le foie pour sa première activation [14]. Le transport de la vitamine D₃ produite de façon endogène dans le sang est mis en œuvre par la protéine de liaison DBP [14].

La vitamine D, qu'elle soit de source endogène ou exogène, ne circule que brièvement dans le sang. Elle est soit entreposée dans les tissus adipeux ou dans le foie et elle est activée par le foie et les reins [14].

3.2.2 Rôles

Le rôle classique de la vitamine D est bien connu ; elle a une fonction dans la santé osseuse en étant l'un des principaux régulateurs de l'homéostasie du calcium [64, 65]. En effet, la vitamine D favorise l'absorption du calcium et du phosphore au niveau de l'intestin et elle module ainsi les concentrations sériques de ces éléments [64]. Une carence peut engendrer des maladies osseuses telles que le rachitisme chez l'enfant ou l'ostéomalacie ou l'ostéoporose chez l'adulte [64]. Le rachitisme est une maladie dans laquelle la matrice osseuse n'est pas suffisamment minéralisée (faible en calcium), ce qui engendre une malformation et une déformation du squelette [14]. On peut reconnaître un enfant souffrant de rachitisme par une courbature des os longs [14]. D'autres effets possibles d'une carence en vitamine D sont un taux élevé de parathormone et de phosphatase alcaline ou un taux sérique faible de phosphore [64].

Il est maintenant reconnu que la vitamine D exerce un rôle dans plusieurs cellules et qu'elle n'agit pas seulement sur des cellules reliées à la santé osseuse [14]. La vitamine D joue aussi un rôle dans la différenciation cellulaire et ralentit la prolifération de certains types de cellules, comme celles de la moelle osseuse, du système immunitaire, de la peau, des cellules épithéliales du sein et de la prostate, des muscles et des intestins [14, 64]. La vitamine D affecte la transcription génétique de ces cellules via le récepteur VDR (VDR pour *Vitamin D Receptor*) [14]. On estime que plus de cent gènes sont vitamine D-dépendants [14]. La vitamine D pourrait aussi avoir un effet anti-inflammatoire en augmentant l'expression de cytokines anti-inflammatoires (IL-10 et TLR9) [69, 70]. Des études épidémiologiques ont observé que les individus ayant une carence de vitamine D ont un risque accru de certains types de cancer (colon, sein et prostate) chez des populations vivant à des latitudes élevées [64]. De plus, d'autres études épidémiologiques ont observé des associations entre une déficience en vitamine D et des atteintes immunitaires telles que l'arthrite rhumatoïde, le diabète de type 1, les maladies inflammatoires de l'intestin, le psoriasis et la sclérose en plaques [14]. Selon des études épidémiologiques et observationnelles, elle pourrait de plus avoir un rôle dans la diminution du risque du développement d'hypertension artérielle, de diabète de type 2 et d'arrêt cardiaque [13-15]. Toutefois, les études interventionnelles,

indispensables pour démontrer un rôle causal, ne sont actuellement pas concluantes [15]. Une revue systématique de la littérature sur les effets non-squelettiques d'une supplémentation en vitamine D a conclu que l'effet sur les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2, la perte de poids et les cancers sont nuls [71]. Cette même revue systématique a rapporté que certaines études interventionnelles ont observé un effet positif de la supplémentation en vitamine D sur la dépression, sur la pression artérielle, sur les infections respiratoires et sur la mortalité [71].

Pour ce qui est de la relation entre la vitamine D et les infections des voies respiratoires dans la population générale, il a été proposé qu'une déficience en vitamine D augmente la susceptibilité aux infections [71, 72]. Cette hypothèse est basée sur le fait que la vitamine D stimulerait la réponse du système immunitaire inné en augmentant l'expression de peptides antimicrobiens par les monocytes et les neutrophiles [71, 73]. Leur quantité serait accrue particulièrement pour la cathélicidine, un peptide antimicrobien spécialement important pour la défense immunitaire des voies respiratoires [71, 74]. Cela augmenterait ainsi la protection contre les agents infectieux [71]. Dans l'étude américaine épidémiologique *Third National Health and Nutrition Examination Survey* comprenant plus de 18 000 participants, une association négative entre la vitamine D et le risque de développer une infection des voies respiratoires a été observée [75]. D'autres études observationnelles ont aussi observé que de faibles taux de vitamine D augmentaient la susceptibilité aux infections respiratoires [72, 76-78]. Une méta-analyse d'études interventionnelles de supplémentation a observé une diminution des infections respiratoires chez les enfants, mais les effets bénéfiques n'étaient pas aussi clairs chez les adultes [79]. D'autres méta-analyses et revues systématiques d'études interventionnelles ont observé une diminution du risque des infections des voies respiratoires, peu importe l'âge des participants [80], plus particulièrement chez les individus ayant des valeurs initiales de vitamine D inférieures à 25 nmol/L [81]. Toutefois, d'autres méta-analyses d'essais randomisés contrôlés n'ont observé aucun effet de la supplémentation en vitamine D sur les infections respiratoires [82, 83]. Il est possible que ce soit plutôt l'exposition au soleil qui soit associée à une meilleure immunité ou que la supplémentation doit se faire à un âge beaucoup plus jeune pour avoir un effet [74]. Il est aussi possible que les niveaux sériques de base de 25(OH)D doivent être très bas afin d'observer un impact positif de la supplémentation

ou que le type de vitamine D donné (vitamine D₂ vs D₃) puisse aussi modifier la réponse du système immunitaire [74].

Une étude épidémiologique ayant eu lieu aux États-Unis dans la population générale a observé que les personnes ayant des valeurs de vitamine D plus élevées ont une meilleure fonction respiratoire évaluée par VEMS[84]. La vitamine D pourrait influencer la fonction pulmonaire en augmentant le remodelage tissulaire [84]. Une fois de plus, cette association n'en fait pas nécessairement une relation causale. Par exemple, les gens ayant une meilleure fonction pulmonaire pourraient passer plus de temps à l'extérieur à faire des activités physiques et ainsi avoir à la fois un impact positif de l'activité sur les poumons et de meilleures concentrations sériques de vitamine D [84]. Une étude faite chez des souris a permis aux chercheurs d'observer un volume pulmonaire réduit ainsi qu'une fonction pulmonaire diminuée chez celles qui avaient une déficience en vitamine D [85]. Ainsi, des taux très bas seraient délétères, mais en dehors des sujets ayant un déficit sévère, une supplémentation n'a pas démontré de bénéfice.

Spécifiquement en FK, dans une étude rétrospective longitudinale, une déficience en vitamine D a été associée avec une fréquence plus élevée de PEx chez les enfants de 15 à 18 ans [86]. Toutefois, aucune association n'a été observée chez les enfants de moins de 15 ans [86]. De plus, il n'y avait aucune différence dans la fonction pulmonaire (VEMS) selon la concentration de vitamine D [86].

D'autres études observationnelles en FK ont décrit une association significative entre les niveaux sériques de 25(OH)D et la fonction pulmonaire évaluée par le VEMS chez la population adulte [87, 88]. Une étude d'intervention avec une supplémentation en vitamine D₃ durant trois mois a observé une association positive entre l'augmentation de 25(OH)D à partir du dosage initial et l'augmentation du VEMS [89]. La diminution de l'inflammation et la diminution des infections respiratoires par la vitamine D contribueraient toutes deux à une meilleure fonction pulmonaire [87, 89]. Encore une fois, la relation de causalité avec ces éléments et la vitamine D n'est pas évidente et la vitamine D ne pourrait être qu'un marqueur de la sévérité de la maladie. Par exemple, il est fort probable qu'un individu sévèrement atteint

de la FK (fonction pulmonaire basse et fréquence élevée de PEx) passe moins de temps à l'extérieur, soit moins exposé au soleil et ait conséquemment une concentration sérique de vitamine D plus faible [87]. De plus, il y a aussi une hypothèse que dans des conditions d'inflammation chronique, comme en FK, la vitamine D est plus utilisée et cela diminue les taux sériques de la vitamine. Ainsi, une association négative entre l'inflammation et la vitamine D ne serait pas un rôle causal, mais plus le reflet d'une utilisation accrue de cette vitamine en situation d'inflammation chronique [15].

Une équipe scandinave a observé de façon transversale une association négative entre les niveaux sériques de 25(OH)D et la quantité totale d'immunoglobuline G, un anticorps luttant contre les infections bactériennes, virales et fongiques [88]. Ainsi, ils ont conclu qu'il était possible que la vitamine D puisse diminuer les infections en FK [88]. Cette hypothèse est défendue par plusieurs puisque la vitamine D peut diminuer la quantité de cytokines pro-inflammatoires qui sont plus élevées en FK [68]. Malheureusement, les études d'intervention en FK pour diminuer l'inflammation et les infections se sont souvent avérées négatives [68]. Il est possible que les niveaux sériques de 25(OH)D à atteindre afin d'observer des effets soient élevés [68].

Une seule équipe a analysé la relation entre la vitamine D et la tolérance au glucose en FK [16]. Elle a observé, de façon transversale, qu'une déficience en vitamine D était associée à un risque plus élevé de développer le DAFK [16]. Toutefois, les résultats de cette dernière analyse sont à interpréter avec prudence puisque le diagnostic du DAFK était basé sur les résultats de l'HGPO, mais aussi avec une HbA1c supérieure à 6,5 %, alors que ce dosage n'est pas recommandé pour établir un diagnostic en FK.

3.3 Recommandations

Les données actuelles ne permettent pas d'établir le besoin moyen estimé (BME) en vitamine D et il n'y a donc pas d'apport nutritionnel recommandé pour cette vitamine [64]. Ainsi, des apports suffisants (AS) ont été fixés en fonction de l'âge et de certaines conditions (grossesse et lactation) (Tableau 7). L'AS a été fondé sur une population en santé dont l'exposition au soleil ainsi que les réserves sont limitées [64]. Les valeurs d'AS ont été déterminées afin de

maintenir un taux sérique de 25(OH)D au dessus des seuils établis qui permettent de prévenir le rachitisme et l'ostéomalacie [64].

Tableau 7 : Apport suffisant (AS) et apport maximal tolérable quotidien (AMT) recommandés en vitamine D dans la population générale, en fonction de l'étape de la vie selon l'*Institut de médecine* [67]

Étape de la vie	AS (UI)	AMT (UI)
0 à 6 mois	400	1 000
7 à 12 mois	400	1 500
1 à 3 ans	600	2 500
4 à 8 ans	600	3 000
9 à 70 ans	600	4 000
≥ 71 ans	800	4 000
Grossesse	200	2 000
Lactation	600	4 000

L'institut de médecine a catégorisé des niveaux sériques de suffisance en vitamine D selon le dosage de 25(OH)D (Tableau 8). Puisque la forme la plus abondante dans la circulation sanguine est la 25(OH)D et que celle-ci corrèle mieux avec la plupart des paramètres cliniques (ex : densité minérale osseuse), elle est le marqueur pour évaluer le statut en vitamine D chez un individu [14]. Selon l'*Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes* de 2004, de 75 à 96 % des Canadiens ont des apports alimentaires insuffisants. Étonnamment, l'*Enquête canadienne sur les mesures de la santé* (2007 à 2009) indique plutôt un faible têt de carence en vitamine D, soit 5 % chez les hommes et 3 % des femmes [90].

Tableau 8 : Classement des niveaux sériques de 25(OH)D selon l'*Institut de médecine* [67]

État nutritionnel en vitamine D	Concentration sérique de 25(OH)D (nmol/L)	Concentration sérique de 25(OH)D (ng/mL)
Carence	≤ 30	≤ 12

Déficiencia	50	20
Suffisance	Entre 50 et 124	Entre 20 et 49
Toxicité	> 125	> 50

Certaines personnes sont plus à risque de développer une carence en vitamine D que la population générale, comme le décrit le tableau ci-dessous (Tableau 9). Un suivi plus étroit est nécessaire chez ces individus à risque et la prise de suppléments s'avère parfois nécessaire, comme chez les individus souffrant d'insuffisance rénale chronique. De plus, les personnes suivant un régime végétalien peuvent avoir des apports faibles en vitamine D et peuvent avoir des taux sérique de 25(OH)D non optimaux [91].

Tableau 9 : Populations à risque de développer des carences en vitamine D [14, 64]

Populations à risques	Causes
Nourrissons allaités exclusivement	Quantité très faible de vitamine D dans le lait maternel
<ul style="list-style-type: none"> Personnes âgées (> 65 ans) Personnes vivant dans une zone en haute altitude (grande distance par rapport à l'Équateur, soit latitude > 43° Nord et < 43° Sud, comme le Canada) Faible exposition au soleil (rayons UVB) Peau de couleur foncée (taux de mélanine élevé) Peau couverte par des vêtements pour des raisons religieuses, culturelles ou climatiques 	Faible production endogène cutanée de vitamine D
Personnes ayant une malabsorption des lipides (Ex : insuffisance hépatique grave, maladie de Crohn, maladie de Whipple, maladie coeliaque, FK)	Capacité diminuée à absorber la vitamine D au niveau intestinal
Indice de masse corporelle élevé	Séquestration possible de la vitamine dans les tissus adipeux
Insuffisance rénale chronique	Diminution de l'activation de la vitamine D (2 ^{ème} hydroxylation)

Il existe présentement un débat par rapport à l'efficacité de la vitamine D₂ et D₃ pour augmenter la 25(OH)D sérique. En effet, il est possible que ces deux composés n'aient pas le même potentiel biologique ni la même biodisponibilité lorsqu'ils sont prises oralement [92]. La vitamine D₃ pourrait avoir une meilleure affinité avec le VDR, elle serait un substrat préférentiel pour l'enzyme 25-hydroxylase au foie et serait dégradée moins rapidement par l'enzyme cytochrome P-450 [93]. La majorité des études d'intervention démontre une meilleure efficacité pour augmenter le taux sérique de 25(OH)D par la vitamine D₃[93].

L'AMT représente l'apport sécuritaire le plus élevé. Ainsi, pour tout individu ayant 9 ans et plus, l'AMT est de 4000 UI/jour [67]. Ce chiffre comprend l'apport via les aliments et les suppléments [64]. Il n'y a pas de toxicité associée à la vitamine D produite de façon endogène cutanée, car lorsque des taux sériques élevés sont atteints, la production est cessée [64]. Il existe un risque à consommer trop de vitamine D, car cela a été associé à de l'hypercalcémie, de l'hypercalciurie et de la calcification des tissus mous (vaisseaux sanguins et certains organes) chez les humains [64]. Les autres symptômes possibles d'une hypercalcémie secondaire à une hypervitaminose D sont la polyurie, la polydipsie, l'anorexie, les nausées, les vomissements et une fonction rénale diminuée [64].

CHAPITRE 4 : TRAITEMENT NUTRITIONNEL DE LA FIBROSE KYSTIQUE CHEZ L'ADULTE

Un suivi nutritionnel est vital pour les patients atteints de la FK. La nutrition a un rôle notoire en FK puisqu'un mauvais statut nutritionnel a été associé à une fonction pulmonaire réduite, une mortalité et une morbidité augmentées et une tolérance diminuée à l'exercice [14, 38, 94, 95]. Chez les enfants, un état nutritionnel non optimal est associé à un retard de croissance et de développement [96]. Une évaluation nutritionnelle, le plus rapidement possible après le diagnostic, est recommandée et des suivis fréquents sont nécessaires afin de s'assurer d'un apport alimentaire adéquat, surtout que l'appétit est souvent diminué en période d'infection pulmonaire [14, 38]. À la clinique de FK du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), les patients ont un suivi médical et nutritionnel tous les trois mois. Grâce à une mise en place d'une thérapie nutritionnelle intensive et précoce, une augmentation rapide de l'espérance de vie des Canadiens atteints de la FK au cours des trente dernières années a eu lieu. Le traitement nutritionnel de la FK est constitué d'une alimentation riche en calories et en protéines, couplée à une supplémentation en enzymes pancréatiques et en multivitamines [14].

4.1 Recommandations nutritionnelles relatives à l'énergie et aux macronutriments

La malnutrition est commune en FK, quelle soit primaire (apport nutritionnel insuffisant) ou secondaire (malabsorption) [14]. Elle est principalement causée par une malabsorption secondaire à une IPE [14]. De plus, la dépense énergétique au repos est 25 à 80 % plus élevée que celle de la population générale essentiellement occasionnée par une respiration plus ardue et un état inflammatoire chronique [14]. Afin de combattre cette dépense calorique importante, il est suggéré de consommer 120 à 150 % des calories recommandées pour la population générale pour le même sexe et le même âge (recommandations européennes) [14]. Les recommandations américaines estiment plutôt les besoins entre 110 et 200 % [38, 97]. Cet apport calorique supérieur permet de maintenir un indice de masse corporelle (IMC) adéquat (23 kg/m² pour les hommes, 22 kg/m² pour les femmes et $\geq 50^{\text{e}}$ percentile pour les adolescents) [4]. Afin de permettre un apport calorique suffisant, il est parfois nécessaire d'avoir recours à la nutrition

entérale [37]. Toutefois, ce support nutritionnel n'est pas utilisé à la clinique de FK du CHUM puisque la nutritionniste met plutôt l'emphasis sur l'enrichissement des aliments. Il est toutefois essentiel de personnaliser les recommandations nutritionnelles en fonction du degré de malabsorption, de la fonction pulmonaire, du niveau d'inflammation et de la présence d'une surinfection pulmonaire [97].

Traditionnellement, une alimentation riche en protéines et faible en lipides était conseillée afin de diminuer la stéatorrhée et puisque les gras ne sont pas bien absorbés [14]. Toutefois, les lipides étant une source d'énergie majeure, une alimentation riche en lipides combinée à une supplémentation d'enzymes pancréatiques sont maintenant recommandées [14]. Les recommandations s'accordent pour répartir ainsi les apports en macronutriments : 20 % des calories totales en protéines, 35 à 40 % en lipides et 40 à 45 % en glucides [38, 59]. Afin de combattre la dégradation protéique ayant lieu lors des maladies inflammatoires chroniques, on considère que les besoins en protéines sont supérieurs en FK, soit 20 % ou plus des calories doivent provenir des protéines [38, 59, 98]. Le rôle des omégas-3 dans l'évolution clinique en FK est un sujet assez récent et d'intérêt pour leur action potentielle anti-inflammatoire. Quelques études ont observé un effet bénéfique significatif sur la fonction pulmonaire, mais il manque de données probantes pour établir une recommandation par rapport à sa supplémentation [99].

Les besoins en sodium, calcium, fer et zinc sont plus grands en FK puisqu'il y a une perte excessive des électrolytes via la sueur, une malabsorption et un état inflammatoire chronique [38]. La perte excessive de sodium est accrue dans des situations à risque telles que d'être exposé à des températures particulièrement chaudes, faire de la fièvre, vivre des épisodes de respirations rapides (tachypnée) et lors de la perte excessive de fluides (diarrhée ou vomissement) [38]. Le calcium, quant à lui, est à risque de déficience puisqu'il y a une certaine malabsorption et que les pertes fécales calciques sont augmentées en FK [38]. On recommande d'évaluer les apports en calcium et de minimalement atteindre les recommandations pour la population générale [38]. La déficience en fer est commune en FK. Plus de la moitié des adultes atteints de la FK ont une déficience en fer et cela est attribuable soit à des apports insuffisants, à une malabsorption, à un état inflammatoire chronique ou à des pertes sanguines [38]. Puisque l'on retrouve de l'anémie inflammatoire et de l'anémie de déficience en fer, on suggère de traiter en premier lieu la cause

inflammatoire (l'inflammation ne peut être éliminée, mais réduite) et ensuite, si l'anémie persiste, de débiter une supplémentation en fer [38]. Finalement, le zinc n'est pas toujours diminué en FK. Toutefois, certaines personnes sont plus à risque de déficience en zinc comme les enfants ayant un retard de croissance ou un retard de la puberté, les gens souffrant d'anorexie, ceux ayant une déficience en vitamine A ou de la stéatorrhée [38]. On recommande donc que les personnes à risque soient supplémentées en zinc [38]. On recommande aussi une diète riche en fibres, une hydratation optimale et de l'exercice physique régulier, tout cela afin de diminuer les risques de constipation [37].

L'IMC est utilisé afin d'évaluer l'état nutritionnel d'un individu atteint de la FK. Comme indiqué ci-haut, on recommande un IMC de 23 kg/m² pour les hommes et de 22 kg/m² pour les femmes [100]. Toutefois, avec la survenue récente d'une fréquence augmentée de surpoids en FK, plusieurs cliniciens et chercheurs se questionnent sur le bien-fondé de l'utilisation unique d'un IMC minimal à atteindre pour définir l'état nutritionnel. Ainsi, plusieurs sociétés et associations sur la FK et la nutrition ont émis une recommandation sur l'investigation de nouveaux critères pour évaluer l'état nutritionnel en fonction de l'IMC, mais aussi de la masse maigre [38]. Au Canada, la plupart des enfants entre 2 et 18 ans ont un état nutritionnel adéquat selon leur IMC (79 %) et 10 % sont considérés en surpoids. Pour ce qui est des adultes canadiens, 60 % ont un IMC optimal, 22 % sont en insuffisance pondérale et 5 % sont obèses [4].

4.2 Recommandations nutritionnelles relatives aux vitamines

Due à l'IPE et à la malabsorption des lipides, l'absorption des vitamines liposolubles est altérée, soit les vitamines A, D, E et K [14]. Une déficience en vitamines liposolubles peut atteindre toute personne ayant la FK, même ceux n'ayant pas d'IPE [38]. Il est recommandé de mesurer annuellement les niveaux plasmatiques de ces vitamines [38]. Le dosage de la vitamine K n'est cependant pas facilement accessible, un déficit significatif est soupçonné en cas d'anomalies de la coagulation. Les suppléments de vitamines liposolubles doivent être pris avec des aliments riches en gras et avec les comprimés d'enzymes afin d'améliorer leur absorption [38]. Les vitamines hydrosolubles sont, quant à elles, adéquates en FK et ne nécessitent pas de supplémentation [38].

Chez les individus qui ont la FK, le pourcentage de ceux qui ont une déficience en vitamine A se situe entre 10 et 50 % [14, 38]. Il est très rare que des symptômes cliniques surviennent. Une déficience en vitamine A peut survenir chez des patients insuffisants ou suffisants en enzymes pancréatiques et cela, peu importe l'âge, le sexe, le statut nutritionnel, la sévérité de la maladie ou le génotype [38]. On croit que le manque de protéines de liaison du rétinol ne permet pas une bonne mobilisation des réserves hépatiques lors de maladies hépatiques avancées, de malnutrition ou de déficience en zinc [38]. Il est vraiment important de traiter une déficience, car cela peut diminuer la fonction pulmonaire, altérer l'état nutritionnel et augmenter les surinfections pulmonaires [38]. Il faut toutefois être très prudent avec la supplémentation en vitamine A, car des niveaux sériques élevés sont toxiques pour l'humain. Par exemple, lorsqu'un patient souffre aussi d'une maladie hépatique sévère, la supplémentation en vitamine A devrait être réduite pour éviter une hypervitaminose [38]. Autrement, une hypervitaminose augmente les risques de fibrose du foie, une densité minérale osseuse diminuée et un risque augmenté de fracture [38].

La vitamine E est importante, particulièrement en FK lorsqu'on pense à son rôle antioxydant qui est très pertinent lorsque les patients subissent des surinfections pulmonaires et voient leur stress oxydatif augmenter [38]. Une déficience en vitamine E peut avoir des effets néfastes sur la santé, comme une anémie hémolytique, une dégénérescence neuromusculaire et un déficit cognitif et visuel [38]. On recommande une supplémentation standard en vitamine E (α -tocophérol) afin de maintenir des niveaux sériques adéquats [38]. Toutefois, les études à ce jour n'ont pas démontré d'effets cliniques bénéfiques de la supplémentation [38].

La vitamine K est aussi souvent carencée en FK suite à une malabsorption, à un usage d'antibiotiques à long terme et aux maladies hépatiques [38]. Puisque cette vitamine joue un rôle dans la coagulation sanguine et dans la santé osseuse, on suggère une supplémentation de 1 à 10 mg de vitamine K/jour sous forme de vitamine K₁, soit phytoménadione ou phylloquinone [38]. On recommande une supplémentation quotidienne puisque le corps a une capacité limitée d'entreposage de la vitamine K et un excès en vitamine K n'est pas à craindre étant donné l'absence d'effet secondaire relié à la supplémentation [38].

Plus de 90 % des patients atteints de la FK ont une déficience en vitamine D malgré une supplémentation [12]. Une faible exposition au soleil, la malabsorption des lipides, un apport alimentaire insuffisant et une fonction hépatique diminuée contribuent tous à la déficience en vitamine D en FK [14, 92]. De plus, l'utilisation fréquente des corticostéroïdes dans cette population pourrait aussi contribuer à cette insuffisance en augmentant l'expression de l'enzyme catabolisant la vitamine D [68]. En FK, une carence a été associée à une densité minérale osseuse diminuée chez les enfants, à une masse osseuse maximale non optimale chez les jeunes adultes et à l'ostéoporose chez les adultes [92, 101]. Afin de prévenir ces complications liées à la santé osseuse, une supplémentation en vitamine D est recommandée [14]. L'impact extra-squelettique d'une supplémentation sur l'évolution de la maladie est encore inconnu et une récente revue de la littérature *Cochrane* a conclu que plus d'études sont nécessaires afin d'établir si elle peut avoir un effet sur les aspects cliniques de la FK [102]. Les recommandations par rapport à la supplémentation dans la littérature scientifique actuelle sont variées et aucun consensus n'existe actuellement.

La Fondation de la FK (États-Unis) a publié en 2012 ses recommandations sur la supplémentation en vitamine D basées sur des données probantes [92]. Elle recommande une mesure annuelle de la 25(OH)D sérique à la fin de chaque hiver afin d'évaluer le statut en vitamine D toujours au même moment puisque la valeur est susceptible de changer selon les saisons [92]. De plus, puisque le statut de la vitamine D est habituellement meilleur durant l'été avec l'exposition accrue au soleil, un individu ayant une valeur adéquate à la fin de l'hiver devrait rester suffisant au cours de l'année [92]. La fondation a établi que les valeurs sériques optimales de 25(OH)D se retrouvent entre 75 et 125 nmol/L (30 à 50 ng/ml) afin de favoriser la santé osseuse [92]. De plus, le comité scientifique consultatif d'Ostéoporose Canada a émis que des valeurs sériques de 25(OH)D égales ou supérieures à 75 nmol/L équivalent à un taux optimal pour la santé osseuse [103]. La valeur de 250 nmol/L (100 ng/ml) ne doit pas être dépassée pour éviter l'hypercalcémie [92]. Advenant une mesure de 25(OH)D non optimale, une modification du dosage de la supplémentation du patient est nécessaire et un suivi de la 25(OH)D est recommandé après 3 mois [92]. Pour la supplémentation, le cholécalciférol (vitamine D₃) est préféré à l'ergocalciférol (vitamine D₂) puisque la littérature indique une meilleure efficacité pour atteindre les taux optimaux de 25(OH)D [38, 92]. Toutefois, si l'individu est végétarien ou a des

restrictions alimentaires, l'ergocalciférol peut être envisagé, mais une augmentation du dosage s'avère nécessaire [92]. De plus, l'effet des suppléments serait plus grand lorsqu'ils sont pris avec la nourriture et les suppléments d'enzymes digestifs (pour les patients ayant une IPE) [92]. La prise des suppléments peut être faite de façon quotidienne ou hebdomadaire, en prenant soin d'individualiser selon les préférences du patient et le risque d'oublier des doses (plus grand impact si pris hebdomadairement) [92]. La fondation a établie des doses à préconiser pour la supplémentation en vitamine D en fonction de la valeur sérique de 25 (OH)D. Toutefois, malgré la supplémentation, plusieurs patients présentent tout de même une déficience en vitamine D [68, 104].

Tableau 10 : Dose quotidienne de supplémentation de vitamine D recommandée par la Fondation de la FK [92]

	Dose recommandée (UI/jour)
Dose initiale pour les patients âgés de plus de 10 ans	800 à 2000
Dosage de suivi sous optimal (entre 50 et 75 nmol/L)	1600 à 6000
Dosage de suivi sous optimal (<50 nmol/L) ou un dosage persistant entre 50 et 75 nmol/L chez un patient prenant conformément la supplémentation	Augmenter jusqu'à un maximum de 10 000

Des lampes de bronzage émettant des rayons UVB peuvent engendrer une production de vitamine D dans le corps humain [92]. L'utilisation de ces lampes a des avantages en FK puisqu'elle évite le problème de la malabsorption des lipides en contournant l'intestin. Toutefois, trois études d'intervention en FK ont obtenus des résultats contradictoires ; une augmentation significative de 65 nmol/L après un traitement de six mois une à trois fois par semaine [105], une augmentation modeste significative de 15 nmol/L après huit semaines d'exposition cinq fois par semaine [106] ou aucun changement significatif de la 25(OH)D [12]. Étant donné le manque de données et la photosensibilisation augmentée en FK secondaires aux traitements antibiotiques fréquents (risque augmenté de coups de soleil et de brûlures), aucune recommandation n'existe actuellement par rapport à leur usage en FK pour traiter une déficience en vitamine D [92].

La clinique de FK du CHUM a publié, en collaboration avec notre équipe de recherche (Laboratoire de Dr Rémi Rabasa-Lhoret et de Dr Berthiaume), un protocole réussi de supplémentation en vitamine D chez une population adulte atteinte de la FK [107]. Ce protocole proposait différentes doses de vitamine D₃ selon la saison (été ou hiver) et selon la prise quotidienne ou hebdomadaire (Tableau 11).

Tableau 11 : Protocole de supplémentation de vitamine D du CHUM publié en 2017 chez une population adulte atteinte de la FK [107]

	Dose quotidienne (UI/jour)	Dose hebdomadaire (UI/semaine)
Été	1600	10 000
Hiver	3200	20 000

Ce protocole de supplémentation a permis d’augmenter amplement la proportion de patients montréalais (N = 200) ayant des taux sériques optimaux de 25(OH)D. Concrètement, avant l’implantation du protocole, seulement 31,0 % des individus avaient un taux de 25(OH)D \geq 75 nmol/L tandis que ce chiffre a augmenté à 74,5 % grâce à la supplémentation sur une période de 2 à 5 ans [107]. La seule différence entre les individus qui atteignaient les niveaux sériques optimaux et ceux ne les atteignant pas étaient l’âge ; les plus jeunes patients étaient plus souvent déficients [107]. Ainsi, nous croyons qu’une moindre adhésion à la supplémentation chez les jeunes explique cet échec. Ce protocole reste toutefois un franc succès étant donné la grande amélioration des taux sériques de 25(OH)D.

4.3 Recommandations nutritionnelles relatives aux enzymes

La supplémentation thérapeutique en enzymes pancréatiques est essentielle et même vitale chez les patients souffrant d’IPE afin d’éviter la stéatorrhée, la malabsorption et la malnutrition [6, 38]. La malnutrition étant associée à une espérance de vie moindre, à un état général dégradé et à une fonction pulmonaire plus basse, la supplémentation en enzymes est au cœur du traitement de la FK [108]. Cette supplémentation permet de gagner ou de maintenir un poids santé, de prévenir la malnutrition et les carences en vitamines et de diminuer les symptômes gastro-intestinaux inconfortants [108]. Au moment des repas, les patients prennent des comprimés d’enzymes,

dont la quantité est ajustée en fonction du contenu lipidique de leur repas ou de leur collation, mais aussi en fonction de leur âge et de leur poids corporel (Tableau 12) [6, 38].

Tableau 12 : Recommandations du dosage de la supplémentation thérapeutique en enzymes pancréatiques (tableau inspiré de D. Turck et al. 2016) [38]

Âge	Supplémentation recommandée (U ; unités)
Naissance à 12 mois	<ul style="list-style-type: none"> • 2 000 à 4 000 U de lipases/120 ml de lait maternel (ou formule nutritive) • 2 000 U de lipases/g de lipides alimentaires
Enfants de 1 à 4 ans	<ul style="list-style-type: none"> • 2 000 à 4 000 U de lipases/g de lipides alimentaires • Augmenter la dose selon les symptômes de malabsorption jusqu'à une dose maximale de 10 000 U de lipases/kg de poids corporel par jour
Enfants de plus de 4 ans et adultes	<ul style="list-style-type: none"> • Débuter avec 500 U de lipases/kg de poids corporel/repas • Augmenter la dose selon les symptômes de malabsorption jusqu'à un maximum de <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 000 à 2 500 U de lipases/kg par repas ou ; ○ 10 000 U de lipases/kg par jour ou ; ○ 2000 à 4 000 U de lipases/g de lipides alimentaires par repas, collations ou breuvages

Une supplémentation adéquate en enzymes diminue les risques de constipation et d'obstruction digestive [37]. Cette thérapie n'est toutefois pas parfaite, car l'enrobage de la capsule doit résister à l'acidité gastrique avant d'atteindre le duodénum. De plus, la vitesse ralentie du transit gastrointestinale ainsi que le ratio lipides :enzymes peuvent altérer son efficacité [6]. Puisque la sécrétion de bicarbonate au niveau intestinal est diminuée, le faible pH du contenu gastrique ne peut être complètement neutralisé. Ce contenu acide dans le duodénum entrave l'efficacité de la supplémentation en enzymes puisque le pH optimal pour leur action est entre 7 et 9 [6]. Ainsi, malgré un dosage adéquat de la supplémentation d'enzymes, elle ne reproduit pas complètement une activité pancréatique exocrine fonctionnelle [37].

Afin d'optimiser la réponse à la supplémentation en enzymes pancréatiques, les comprimés doivent être pris à chaque repas ainsi qu'à chaque collation [37]. Les capsules comprennent différentes enzymes, principalement des lipases, mais aussi des protéases et des amylases [37]. La clé de la supplémentation enzymatique est de personnaliser la dose selon chaque patient. La nutritionniste peut évaluer l'apport lipidique des repas représentatifs des habitudes alimentaires de l'individu et proposer une dose standard par repas et une dose augmentée pour les repas particulièrement riches en gras [37]. La quantité d'enzymes est normalement divisée en deux pour les collations [37]. Les recommandations du dosage des enzymes visent particulièrement la quantité de lipides puisque c'est ce qui est le plus difficile à digérer et elles ne détaillent pas leur utilisation par rapport aux glucides ou aux protéines. Toutefois, la nutritionniste de la clinique de FK au CHUM recommande aussi de prendre en compte les glucides et les protéines dans le calcul du dosage des enzymes suite à ses observations découlant de son expérience clinique. Ainsi, lorsqu'elle voit des symptômes de malabsorption des glucides comme des douleurs abdominales ou ballonnements, elle augmente la dose. On recommande un suivi aux six mois chez les adultes pour s'assurer d'un bon état nutritionnel et pour ajuster la dose d'enzymes si nécessaire [38].

4.4 Recommandations nutritionnelles pour le diabète associé à la fibrose kystique

L'objectif du traitement nutritionnel de la FK est de freiner le catabolisme protéique, de maintenir un poids santé et de contribuer à maintenir une bonne fonction pulmonaire [59]. Idéalement, les recommandations devraient aussi contribuer à diminuer le risque de développer le diabète. La nutrition est un aspect important du contrôle glycémique et elle est d'autant plus importante si l'on considère la perte de poids associée au pré-diabète et au DAFK [8]. Après un diagnostic de diabète, le traitement nutritionnel est modifié afin de minimiser les hyperglycémies, mais certains éléments restent identiques, comme c'est le cas de l'apport calorique [59]. Puisque la malabsorption est toujours présente lors du DAFK, la restriction calorique n'est pas recommandée, contrairement au traitement nutritionnel de patients ayant le diabète de type 2 présentant un surpoids [59]. Une étude faite en 2016 à Montréal avec des patients adultes atteints de la FK (N=36) a démontré que la glycémie ne fluctuait pas en fonction de l'apport calorique, ni en fonction de la proportion glucidique, protéique ni lipidique [109]. L'Association américaine du diabète, la Fondation de la FK et la Société endocrinienne pédiatrique recommandent des

apports caloriques pour les gens atteints du DAFK de 120 à 150 % par rapport aux besoins caloriques de la population générale pour le même âge [8].

On recommande aux patients souffrant de DAFK de réduire leur consommation de sucres simples et de répartir leur consommation au cours de la journée [59]. L'utilisation des édulcorants artificiels n'est pas promue dans ce type particulier de diabète puisqu'ils ne contribuent pas à l'apport calorique et ne permettent donc pas d'atteindre les besoins caloriques importants en FK [8]. La répartition des macronutriments est maintenue telle quelle après un diagnostic de DAFK [38]. Lorsqu'un patient a recours à de l'insuline pour contrôler ses glycémies, le calcul des glucides et du ratio insuline : glucides sont très utiles et permettent au patient d'ajuster sa dose au contenu glucidique de son repas [38, 59].

De plus, il est important de s'assurer que les patients ayant une IPE continuent de bien prendre leurs suppléments d'enzymes, car ceux-ci aident au contrôle glycémique. En effet, une étude d'intervention en chassé-croisé en double aveugle a démontré que la GPP diminuait lorsque les enzymes étaient consommées [110]. Cette diminution n'a toutefois pas permis de normaliser la glycémie et on l'associe à une augmentation des hormones incrétines (GLP-1 et GIP) [110]. Quant à elle, la sécrétion d'insuline n'a pas augmenté grâce aux enzymes [110].

Autrement, l'exercice aérobique est aussi recommandé afin de permettre un meilleur contrôle glycémique [38]. La pratique de l'activité physique en FK aiderait à obtenir une meilleure sensibilité à l'insuline, en plus de favoriser le maintien d'une bonne fonction pulmonaire [43]. Une étude réalisée à Montréal a démontré qu'un programme d'exercice physique permet de réduire significativement les excursions glycémiques [43].

4.5 Supplémentation en fibres

Les fibres sont un type de glucides non digestibles et non absorbés au niveau de l'intestin [14]. Il est bien établi que, lorsqu'elles sont consommées en quantité suffisante, elles ont des effets bénéfiques sur la santé [17]. L'Institut de médecine recommande 14 g de fibres/1000 kcal, soit environ 25 g/j pour les femmes et 38 g/j pour les hommes [17]. Plusieurs études épidémiologiques ont observé qu'une diète riche en fibres est associée à des risques moindres

d'arrêts cardiaques, d'accidents cérébro-vasculaires et de maladies cardiovasculaires [17]. L'impact des fibres est d'autant plus important lorsqu'on remplace des éléments moins nutritifs de notre diète par des aliments riches en fibres, ce qui diminue l'indice glycémique tout en réduisant l'apport calorique [17]. Il n'est pas encore clair si l'ajout unique des fibres à notre diète sans enlever des aliments moins nutritifs a un impact autant significatif. La consommation d'un supplément de fibres s'avère une option simple pour augmenter ses apports en fibres et des effets bénéfiques ont été observés grâce à l'effet physique des fibres dans le petit et le gros intestin [17].

Il existe plusieurs types de fibres que l'on peut regrouper en quatre catégories selon leurs caractéristiques (Tableau 13) [14]. En effet, les fibres peuvent être décrites selon leur solubilité, leur viscosité, leur capacité à former un gel et leur taux de fermentation [17]. La solubilité indique si la fibre se dissout dans l'eau ou est en particules distinctes. La viscosité réfère à la capacité des fibres solubles à épaissir lorsqu'elles se dissolvent dans un liquide. Certains types de fibres solubles visqueuses ont la capacité de former des liens qui forment un gel lorsqu'elles sont mélangées avec de l'eau [17]. Finalement, on peut décrire une fibre par le taux de fermentation au moment où elle arrive intacte dans le gros intestin et est disponible pour les bactéries intestinales pour former des produits de fermentation tels que des acides gras à chaînes courtes [17].

Tableau 13 : Catégorisation des suppléments de fibres [17]

Catégorie	Rôles	Exemples
Insoluble, faiblement fermentée	Effet laxatif en irritant la paroi intestinale avec les particules non dissoutes et en stimulant le mouvement intestinal.	Son de blé
Soluble, non visqueuse, facilement fermentée	<ul style="list-style-type: none"> • Rapidement et complètement fermentée par le microbiote (production de gaz, sensation de ballonnement, apport calorique augmenté par les produits de la fermentation) • Effet prébiotique • À ce jour, aucun effet bénéfique clinique significatif 	Inuline ; Dextrine de blé ; Amidon résistant ; Oligosaccharides.
Soluble, visqueuse, formant un gel et facilement fermentée	<ul style="list-style-type: none"> • Rapidement et complètement fermentée par le microbiote (production de gaz, sensation de ballonnement, apport calorique augmenté par les produits de la fermentation) • Ralentit l'absorption des nutriments en augmentant la viscosité du chyme • Amélioration du contrôle glycémique • Diminue le cholestérol sanguin en emprisonnant la bile dans le gel formé. En conséquence, plus de bile est excrétée dans les selles ce qui oblige le foie à produire plus de bile tout au long du repas en utilisant les réserves sériques de cholestérol. 	B-glucanes (avoine et orge) ; Gomme de guar crue.
Soluble, visqueuse, formant un gel et non-fermentée	<ul style="list-style-type: none"> • Ralentit l'absorption des nutriments en augmentant la viscosité du chyme ; • Amélioration du contrôle glycémique ; • Diminue le cholestérol sanguin en emprisonnant la bile dans le gel formé. En conséquence, plus de bile est excrétée dans les selles ce qui oblige le 	Psyllium

	foie à produire plus de bile tout au long du repas en utilisant les réserves sériques de cholestérol.; • « Normalise » les selles en les ramollissant lors de constipation et en les raffermissant lors de diarrhée.	
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

On comprend que la formation du gel est très importante pour avoir un impact sur la glycémie. Le gel ralentit le transit intestinal et il ralentit du même coup l'absorption des nutriments, donc les glucides [17]. Ainsi, pour traiter le diabète, les fibres solubles visqueuses formant un gel sont des fibres de choix. Ces fibres ont été associées à un aplatissement des courbes glycémiques, en diminuant les extrêmes, soit les glycémies élevées et basses [17]. Les fibres seraient efficaces pour diminuer la glycémie des patients prédiabétiques et diabétiques (de type 2) sans augmenter le risque d'hypoglycémies, mais elles n'auraient pas d'effet chez les patients normotolérants au glucose [18]. Une étude publiée en 1978 a démontré que l'ajout d'une fibre soluble visqueuse formant un gel avait diminué de façon significative l'excursion des GPP et les concentrations en insuline, ce qui n'était pas le cas des fibres non visqueuses [19]. Cette réduction de la glycémie a été associée à la viscosité du gel formé par la fibres ($R = 0.926$, valeur $P < 0.010$) et à un ralentissement du transit intestinal ($R = 0.885$, valeur $P < 0.02$) [19]. Une autre étude a observé une diminution de 12 % de la glycémie sans modification significative de la concentration d'insuline [20].

Une équipe a observé en 1991 un « second meal effect », c'est-à-dire que le supplément de fibres consommé avant le déjeuner a eu un impact positif sur le contrôle glycémique du repas du dîner, en plus de celui sur le déjeuner, sans consommer un second supplément avant le deuxième repas [111]. D'autres études faites à plus long terme chez des patients ayant le diabète de type 2 ou le syndrome métabolique ont observé qu'une supplémentation de ce type de fibres prises aux repas durant plusieurs mois pouvait améliorer le contrôle glycémique en diminuant la glycémie, la concentration d'insuline et l'HbA1c [17, 20, 112-115]. La glycémie ne pouvait diminuer que de 1 mmol/L ou jusqu'à 5 mmol/L [17]. Ces fibres pourraient aussi avoir un effet positif sur le GLP-1. En ralentissant le transit intestinal, l'absorption des glucides est allongée et pourrait permettre l'arrivée de glucides dans l'iléon distal ce qui activerait la sécrétion de GLP-1. Cette hormone

incrétine stimule la sécrétion d'insuline [17]. À ce jour, seule la fibre soluble non-fermentée formant un gel a démontré des effets cliniques positifs sur la santé [17].

De plus, une supplémentation en fibres pourrait avoir d'autres effets positifs en FK. Des études épidémiologiques ont observé des associations entre une diète riche en fibres et un risque diminué de souffrir de maladie obstructive pulmonaire chronique, une meilleure fonction pulmonaire et un taux diminué de mortalité par cause respiratoire [116]. L'effet des fibres dans ces études épidémiologiques est surtout relié à celles que l'on retrouve dans les grains entiers plutôt que celles qui se retrouvent dans les fruits. Ces effets sont plus marqués chez les fumeurs ou les anciens fumeurs [116]. Toutefois, le mécanisme qui consiste à savoir comment les fibres pourraient avoir un impact sur le système respiratoire n'est pas encore connu. On suppose toutefois une connexion entre les intestins et les poumons. L'effet pourrait se faire en stimulant le système immunitaire et en diminuant la réponse inflammatoire des poumons via un changement du microbiote intestinal [116-118]. De plus, deux études observationnelles transversales ont obtenu une association négative entre la quantité de fibres consommées et la protéine C réactive, une protéine inflammatoire, chez des patients atteints de diabète de type 1 [119] et chez des adolescentes en surpoids ou obèses [120].

Le fait qu'une fibre peut être fermentée ou non modifie son impact et peut avoir des effets secondaires non désirables, surtout en FK. Premièrement, lorsque des fibres solubles sont fermentées, le gel est dégradé et les impacts bénéfiques qu'il procurait sont perdus [17]. De plus, suite à la fermentation, des gaz sont produits et augmentent la sensation de ballonnement et des inconforts digestifs [17]. Plusieurs personnes peuvent aussi ressentir des crampes abdominales suite à une augmentation de leur consommation en fibres [121]. Cela est non-désirable en FK puisque les patients présentent déjà des inconforts digestifs suite à la malabsorption. Il est ainsi recommandé de débiter une supplémentation en fibres de façon graduelle [121].

Ainsi, les fibres solubles visqueuses formant un gel et non-fermentées pourraient être une avenue intéressante pour traiter nutritionnellement les anomalies glucidiques. Il faut toutefois être prudent, car les fibres formant des gels ont parfois été associées à un état de satiété augmenté et pourrait ainsi réduire l'apport calorique [121]. Cet effet pourrait être convoité pour quelqu'un

désirant perdre du poids, mais puisque les besoins caloriques en FK sont très élevés, il faut éviter de diminuer la sensation de faim. Puisque l'ajout de fibres à l'alimentation est une avenue utilisée dans une démarche de perte pondérale [121], il est nécessaire de bien surveiller que cela ne se produise pas chez des patients atteints de la FK. Le manque de données probantes ne permet pas encore d'établir une recommandation concernant les fibres spécifiquement pour la FK. Toutefois, si une personne observe des effets positifs des fibres sur ses GPP et désire en consommer d'avantage, il faut s'assurer que les inconforts digestifs déjà ressentis en FK ne sont pas empirés.

CHAPITRE 5 : HYPOTHÈSES ET OBJECTIFS

Le présent mémoire porte sur deux hypothèses distinctes en lien avec des composantes nutritionnelles du DAFK. Afin de vérifier ces hypothèses, deux objectifs principaux ont été identifiés, le premier étant sur la vitamine D et le deuxième sur les fibres solubles. Ces objectifs découlent d'une problématique actuelle en FK et comprend des sous-objectifs.

5.1 Hypothèses

1. De faibles taux de vitamine D sont associés à une tolérance au glucose altérée chez la population adulte atteinte de la FK.
2. Une supplémentation en fibres solubles améliorera le contrôle de la GPP chez les patients adultes atteints de la FK ayant une intolérance au glucose.

5.2 Objectifs

5.2.1 Objectif projet 1

Les rôles extra-squelettiques de la vitamine D sont un sujet de recherche récent et représentent un intérêt grandissant. Une seule équipe a étudié la relation entre le DAFK et la vitamine D chez une population scandinave adulte et pédiatrique [16]. Il est bien établi qu'en FK, les taux de vitamine D sont souvent bas et que la vitamine D a été associée au diabète de type 1 et 2 [14, 71]. La vitamine D pourrait avoir un rôle à la fois pour faciliter la sécrétion d'insuline et avoir un impact sur l'action de l'insuline dans les tissus cibles [14]. L'étude de facteurs pouvant prévenir le DAFK et/ou améliorer la tolérance au glucose sont d'une grande importance puisque ce diabète affecte la qualité de vie, la fonction pulmonaire, l'état nutritionnel et la mortalité des individus en souffrant [8].

Étudier la relation entre la vitamine D et la tolérance au glucose dans une population adulte atteinte de la FK :

- a) Comparer les niveaux sériques de vitamine D entre différents groupes de tolérance au glucose ;

- b) Identifier des associations entre la vitamine D et des paramètres du métabolisme glucidique.

5.2.2 Objectif projet 2

En FK, des données solides associent les excursions glycémiques post-prandiales élevées à un risque augmenté de développer le DAFK ainsi qu'un état clinique détérioré tel qu'une fonction pulmonaire diminuée [8, 58]. Notre équipe de recherche a démontré récemment l'effet bénéfique d'un programme d'exercice physique pour diminuer les GPP [43]. Nous désirons maintenant étudier l'impact d'une approche nutritionnelle simple et à faible coût sur les GPP. Idéalement, la combinaison des approches de mode de vie (alimentation et exercice) pourrait jouer un rôle clé pour prévenir puis traiter le DAFK.

Évaluer la faisabilité et l'efficacité d'une supplémentation en fibres solubles pour réduire la GPP dans une population adulte de patients atteints de la FK et intolérants au glucose.

- a) Évaluer l'impact de deux doses différentes de suppléments de fibre solubles sur la GPP chez des patients intolérants au glucose ;
- b) Évaluer la tolérance gastro-intestinale aux deux doses de suppléments de fibres et son impact sur la satiété et sur l'apport alimentaire.

5.2.3 Contribution de l'étudiante

Les objectifs ont été atteints grâce à la réalisation de deux projets dont l'un consistait à des analyses secondaires de données d'une cohorte de patients et l'autre consistait à la création d'une nouvelle étude d'intervention. Pour le projet en lien avec le premier objectif, j'ai contribué à recueillir les mesures de vitamine D dans les dossiers médicaux des patients lors de mon premier stage COPSE (dénomination actuelle : PREMIER) durant l'été 2014 et j'ai pu poursuivre cette analyse durant ma maîtrise en élaborant et en analysant les données avec l'aide d'Adèle Coriati. Nous avons co-écrit une lettre à l'éditeur publiée dans la revue *Diabetes & Metabolism* en 2016 par rapport à ce projet [122]. Nous avons par la suite fait des analyses prospectives sur l'impact extra-squelettique d'une supplémentation en vitamine D chez cette même population. J'ai contribué aux analyses et à la rédaction comme premier auteur de cet article qui est actuellement

en révision au journal *Clinical Nutrition*. Cette analyse prospective qui ne retrouve pas de bénéfice extra-squelettique (poids, fonction pulmonaire, fréquence des surinfections, etc.) d'une supplémentation en vitamine D n'est toutefois pas incluse dans mon mémoire de maîtrise. Pour ce qui est du deuxième projet, j'ai contribué à la rédaction du protocole, à la soumission éthique, à la création des documents sources, au recrutement, aux visites des participants, à la collecte de données, à l'analyse de données et à la rédaction d'un article avec l'aide de Katherine Desjardins et de Marjolaine Mailhot. De plus, basé sur les résultats de cette première étude d'intervention nutritionnelle, j'ai contribué à l'élaboration du protocole d'une nouvelle étude d'intervention pour évaluer l'impact d'une autre avenue thérapeutique nutritionnelle pour diminuer les GPP. Cette étude sera la base du travail de doctorat d'un étudiant de notre laboratoire. J'ai analysé et j'ai publié des données concernant la relation entre la tolérance au glucose et les bactéries se retrouvant dans les voies respiratoires des patients atteints de la FK avec l'aide d'Adèle Coriati [123]. Ce manuscrit est publié dans la revue *Journal of Cystic Fibrosis* en 2017. Enfin, j'ai contribué à deux autres articles; une publication sur les méthodes de diagnostic du DAFK publié en 2017 dans le *Journal of Pediatrics of Endocrinology and Metabolism* et une publication en cours de révision par les co-auteurs sur le mécanisme de développement du DAFK chez les patients vieillissants atteints de la FK.

CHAPITRE 6 : MÉTHODOLOGIE

Afin de répondre aux deux objectifs de ce mémoire, deux projets différents ont été mis en place (Sections 6.1 et 6.2).

Pour répondre à l'objectif 1, ainsi qu'à ses sous-objectifs (**projet 1**), une sous analyse a été réalisée à partir de données de la *Montreal Cystic Fibrosis Cohort* (MCFC). Cette cohorte prospective observationnelle regroupe plus de 280 patients adultes atteints de la FK suivis à la clinique de FK du CHUM. La cohorte MCFC a été mise en place en 2004 par l'équipe du Dr Rémi Rabasa-Lhoret dans le but :

1. d'identifier et de traiter les anomalies de la tolérance au glucose secondaire à la FK;
2. d'étudier les mécanismes impliqués dans la survenue de ces anomalies;
3. d'observer la progression de la tolérance au glucose;
4. d'étudier les relations entre la tolérance au glucose et l'évolution de la FK.

Grâce à cette cohorte, nous disposons de plusieurs valeurs sériques de 25(OH)D mesurées aux mêmes moments que les tests d'HGPO. Durant ces HGPO, nous recueillions plusieurs mesures relatives au contrôle glycémique ainsi que sur l'état clinique des participants.

Pour répondre à l'objectif 2 ainsi qu'à ses sous-objectifs (**projet 2**), nous avons mené une étude d'intervention randomisée de type chassé-croisé en double aveugle. Cette étude a eu lieu à l'Institut de recherches cliniques de Montréal. Quatorze participants ont complété l'étude. Chaque participant devait prendre part à trois visites pour nous permettre de comparer l'effet de deux doses différentes de fibres solubles à un placebo. La durée d'une visite était de huit heures et deux repas étaient consommés sur place; le déjeuner et le dîner, pour ainsi évaluer si les fibres consommées au déjeuner pouvaient avoir un effet sur le repas suivant (*second meal effect*).

Tous les participants ont reçu et ont signé un formulaire de consentement et les comités d'éthique de l'Institut de recherches cliniques de Montréal (analyses, dosages et intervention du projet 2) et du CHUM (recrutement et tests pour le projet 1) ont approuvés ces études.

6.1 Projet 1

6.1.1 Design de l'étude et participants

Ce projet est une analyse observationnelle transversale des données de la MCFC, une cohorte de patients ayant débutée en 2004 comprenant plus de 280 patients. Les patients inclus dans cette cohorte sont des adultes (≥ 18 ans) sans diabète connu. Les critères d'inclusion et d'exclusion de la MCFC sont indiqués dans le tableau 14. Le recrutement des participants s'est fait via les visites médicales qui comportent une visite annuelle réalisée au CHUM qui comprend le test d'HGPO.

Tableau 14 : Critères d'inclusion et d'exclusion pour participer à la cohorte MCFC

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none">Être atteint de la FKÂge ≥ 18 ans	<ul style="list-style-type: none">Diabète connuTransplantation pulmonairePEX dans le mois précédant le test d'HGPOGrossesse en coursÊtre atteint d'une autre maladie que la FK qui pourrait influencer significativement la tolérance au glucose selon le jugement de l'investigateur principalRecevoir des stéroïdes (sauf <i>Cortef</i> à des doses physiologiques ou des stéroïdes inhalés)

Tous les patients de cette cohorte ayant une valeur de la 25(OH)D mesurée au même moment qu'ils ont fait leur test d'HGPO pour déterminer leur tolérance au glucose ont été inclus dans cette analyse (N=178). Avant de débiter l'étude, le comité d'éthique de la recherche du CHUM avait préalablement approuvé le protocole et tous les participants ont reçu et ont signé un formulaire de consentement.

6.1.2 Collecte de données et mesures biochimiques

Les dossiers médicaux des participants ont été consultés afin d'obtenir le génotype, la présence IPE et la fonction pulmonaire mesurée par VEMS% le jour de l'HGPO. Les données incluses ont été mesurées entre 2004 et 2015. La présence d'IPE fut définie par la prise actuelle de suppléments d'enzymes pancréatiques. La fonction pulmonaire a été mesurée par spirométrie en utilisant le pourcentage prédit du volume expiratoire maximal par seconde (Medgraphic 1870, St. Paul, MN, USA). Le poids a été mesuré avec une balance électronique (Tanita Corporation Arlington Heights, IL, USA) et la taille avec une toise murale. L'IMC a été calculé en divisant le poids en kg par le carré de la taille en m. Le poids et la taille ont été mesurés lors de la visite des participants pour leur test d'HGPO. La fonction pulmonaire a été mesurée le jour même que le test d'HGPO.

Le test standard pour diagnostiquer le DAFK est l'HGPO. Ce test fut effectué en matinée au CHUM dans le cadre de leur rendez-vous annuel. Le patient faisant un HGPO devait être minimalement huit heures à jeun avant le début du test et il devait être dans un état de santé stable au cours des six semaines précédant le test, car les surinfections peuvent affecter la glycémie [8]. Ce test consiste à boire un liquide sucré de 1,75 g de glucose par kg de poids corporel avec un maximum de 75 g de glucose. Le liquide doit être bu au début du test en moins de cinq minutes [8]. La glycémie et l'insulinémie ont été mesurées à jeun et par la suite, à chaque trente minutes sur les deux heures totales du test (cinq prises de sang). Ces variables ont toutes deux été utilisées comme valeurs absolues, mais elles ont aussi été utilisées pour calculer des indices de sensibilité et de sécrétion d'insuline. L'index de Stumvoll et al. [124] est un indice qui évalue la sensibilité à l'insuline tandis que l'aire sous la courbe de l'insuline de 0 à 30 minutes de l'HGPO (AUC_{0-30} , AUC pour *Area under the curve*) représentait un indice qui estime la première phase de sécrétion d'insuline. Quant à elle, l'AUC de 30 à 120 minutes (AUC_{30-120}) représentait la deuxième phase de sécrétion d'insuline. L' AUC_{0-120} est une estimation de la sécrétion totale d'insuline au cours de l'HGPO [58]. La mesure de la glycémie a été mesurée en duplicata avec un *Glucose Analyzer* (YSI 2300 STAT plus, Glucose & Lactate Analyzer, YSI inc, Yelle Springs, OH, USA). Le taux d'insuline a été mesuré en duplicata grâce à des dosages radio-immunologiques de l'insuline humaine (Linco Research, Inc. St-Charles, MO, USA). En fonction de leurs résultats lors du test

d'HGPO, les patients ont été classés en trois catégories; NGT, anormal (AGT pour *abnormal glucose tolerance*) ou DAFK *de novo* (Tableau 15). Le groupe AGT comporte les deux catégories reconnues d'intolérance au glucose pour les patients FK : INDET et IGT. Ce regroupement nous permet de gagner en puissance pour les analyses statistiques. À ce jour, il n'y a aucune évidence que ces deux groupes soient différents pour les objectifs analysés de ce mémoire. L'HbA_{1c}, un indice du contrôle glycémique des trois derniers mois, a été mesurée par immunoturbidimétrie (HbA_{1c}; Immunotubidimeter, ADVIAI650; Bayer Health Care Diagnostic, Toronto, Ontario, Canada).

Tableau 15 : Classification de la tolérance au glucose en fonction des résultats de l'HGPO pour le projet 1

Tolérance au glucose	Glycémie à 2 heures-HGPO (mmol/L)
NGT	< 7,8
AGT	$\geq 7,8$ et < 11,1 ou < 7,8, mais $\geq 11,1$ à la mi-test (60 minutes)
DAFK	$\geq 11,1$

La vitamine D (25(OH)D) a été dosée sur les prélèvements à jeun lors du test d'HGPO. La mesure s'est faite au laboratoire du CHUM par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (TQ Detector, Waters, Milford, MA, États-Unis). Afin de tenir compte de la variation saisonnière de la vitamine D [107], nous avons défini la période du 1^{er} mai au 31 octobre comme étant l'été et la période du 1^{er} novembre au 30 avril comme étant l'hiver.

6.1.3 Analyses statistiques

Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm écart-type pour chaque groupe. Le logiciel *GraphPad Prism* pour Windows a été utilisé pour calculer les AUCs de la glycémie et de l'insuline. Le logiciel SPSS pour Windows (Version 17.0 SPSS Inc, Chicago, IL, États-Unis) a été utilisé pour faire les analyses statistiques. La signification statistique entre les groupes de tolérance au glucose a été déterminée par une analyse bidirectionnelle de la variance par ANOVA, par T-Test non paramétrique U de Mann-Whitney et par régression logistique Chi² pour les comparaisons

entre le génotype, l'IPE et le genre. Une valeur de $P \leq 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

6.2 Projet 2

Afin d'étudier l'impact d'une supplémentation en fibres sur le contrôle glycémique, nous avons tout à bord choisi d'effectuer une étude d'intervention aigüe portant sur l'effet sur la GPP pour ensuite mieux planifier une étude à long terme. Le projet 2, nommé SOFI (pour *Soluble Fiber*) consiste en une étude d'intervention randomisée de type chassé-croisé en double aveugle contrôlée par placebo. Cette étude vise à déterminer l'impact physiologique d'une supplémentation en fibres solubles sur des individus atteints de la FK et ayant une intolérance au glucose. Les effets aigus de deux doses différentes de fibres sur les GPP seront comparés à un placebo dans des conditions contrôlées au centre de recherche.

La fibre sélectionnée pour cette étude fut le psyllium puisqu'il s'agit d'une fibre soluble non fermentée. Ainsi, de par ses caractéristiques, ce type de fibre est celui qui est le plus probable d'avoir des impacts positifs sur la GPP sans engendrer d'inconfort digestif, comme expliqué dans le chapitre 4. Deux repas standardisés sont servis; le déjeuner et le dîner, mais seul le déjeuner est précédé d'un supplément de fibres, puisqu'on désire évaluer si les fibres ont un impact sur la glycémie du deuxième repas (*second meal effect*).

6.2.1 Design de l'étude et participants

Les participants potentiels ont été identifiés durant leur visite annuelle pour le test d'HGPO au CHUM parmi les patients faisant parti de la MCFC ou de la clinique de FK du CHUM. Des critères d'inclusion et d'exclusion ont été établis pour cette étude et ils sont présentés au tableau 16. Pour être inclus dans l'étude, la dernière HGPO devait avoir été faite dans un délai de moins de trois mois par rapport à la première visite de l'étude SOFI. Des patients déjà identifiés comme étant intolérants au glucose mais dont leur HGPO avait été faite dans un délai trop grand ont été contactés par téléphone pour les inviter à participer à cette étude. Ceux désirant être inclus devaient toutefois faire un HGPO à l'Institut de recherches cliniques de Montréal afin de s'assurer qu'ils souffraient toujours d'une intolérance au glucose.

Tableau 16 : Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude SOFI

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"> • Être atteint de la FK ; • Âge ≥ 18 ans ; • Avoir une intolérance au glucose (IGT, INDET ou DAFK <i>de novo</i> ne nécessitant pas de traitement pharmaceutique immédiat). Le dernier test d'HGPO doit avoir eu lieu au cours des trois derniers mois par rapport à la première visite pour l'étude SOFI. 	<ul style="list-style-type: none"> • DAFK connu et traité de façon pharmacologique ; • Transplantation pulmonaire ; • Grossesse en cours ; • Être atteint d'une maladie digestive sévère (Maladie de Crohn, maladie céliaque et une récente histoire (< 1 an) d'obstruction intestinale) ; • Allergie à un ingrédient du menu ; • Initiation d'un traitement avec un correcteur ou potentialisateur depuis ≤ 6 mois par rapport à la première visite.

Abréviations : FK : Fibrose kystique, IGT : Intolérant au glucose, INDET : Tolérance au glucose indéterminée, DAFK : Diabète associé à la fibrose kystique, HGPO : Hyperglycémie provoquée oralement.

Des analyses statistiques de puissance portant principalement sur la glycémie 4 heures après le déjeuner ont été faites par le biostatisticien Martin Ladouceur. Nous avons ainsi établi au départ un objectif de recrutement de 22 participants. Toutefois, seulement quatorze individus ont été recrutés puisque la plupart des personnes approchées trouvaient que l'étude demandait une trop grande implication de temps. De plus, notre bassin de recrutement était limité à des patients intolérants au glucose atteint de la FK.

6.2.2 Collecte de données

Chacun des participants inclus dans le projet SOFI ont pris part à trois visites à l'Institut de recherches cliniques de Montréal afin de recevoir les trois interventions (une différente à chaque visite). Chaque visite était espacée entre elles de trois jours à trois semaines.

La veille de chaque visite, les participants étaient contactés afin de s'assurer qu'ils n'avaient pas eu de PEx récente (Figure 3). Nous devions, de plus, leur rappeler qu'ils devaient rester à jeun à partir de minuit la veille. Le questionnaire pour dépister une surinfection pulmonaire a été approuvé par un co-investigateur pneumologue de l'étude à la clinique de FK du CHUM. Il leur a aussi été demandé de conserver un état d'activité physique et une alimentation semblables à leurs habitudes et semblables à chaque veille de visite. Un questionnaire de rappel de 24 heures sur leur alimentation et leur activité physique a été complété à chaque début de visite afin de s'assurer que cela était bien respecté. La température buccale a aussi été mesurée à chaque début de visite afin de s'assurer que le participant ne faisait pas de fièvre, ce qui aurait pu affecter ses glycémies.

Appel pré-visite 1 (1 de 5)	
Questionnaire des infections pulmonaires	ID patient : _____
Avez-vous eu une infection pulmonaire qui nécessitait un traitement antibiotique intraveineux au cours du dernier mois?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Avez-vous un traitement antibiotique oral ajouté ou un traitement en aérosol augmenté?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Ressentez-vous des symptômes qui vous font croire que vous avez ou aurez une exacerbation pulmonaire au cours du dernier mois?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
La réponse « oui » à une ou plusieurs questions cause le retard de la visite un mois après la dernière dose de médicament intraveineux ou après le début des symptômes. La réponse « oui » à la deuxième question retarde la visite de 2 semaines après la dernière dose.	

Figure 3 : Questionnaire des infections pulmonaires rempli la veille de chaque visite

Avant de débiter le test de la première visite, le participant avait une consultation médicale avec le médecin responsable de l'étude, un endocrinologue, afin de collecter les informations par rapport aux antécédents médicaux et aux problèmes de santé actuels. De plus, les informations

concernant l'historique de la maladie (la date du diagnostic de la FK, une liste de médicaments, le génotype, le nombre de PEx durant la dernière année et leur lieu de traitement), la fonction pulmonaire (VEMS en pourcentage et en litres) (Medgraphic 1870, St. Paul, MN, États-Unis) et la prise d'enzymes pancréatiques ont été collectés dans les dossiers médicaux des patients. De plus, lors de la première visite seulement, le poids a été mesuré à jeun à 0,1 kg près avec une balance électronique calibrée. Les participants portaient des vêtements légers et les souliers ont été retirés. La taille a été mesurée avec un stadiomètre à 0,1 cm près. À partir du poids (kg) et de la taille (m), l'IMC a été calculé (kg/m^2). Les tours de taille et de hanche ont été mesurés à 0,1 cm près par une personne formée détenant un certificat de niveau 1 en anthropométrie de l'*International Society for the Advancement of Kinanthropometry*. Le tour de taille a été mesuré au point le plus étroit entre la côte inférieure et la crête iliaque. Le tour de hanche a été mesuré au point de la plus grande protubérance des hanches. La masse adipeuse (% et en kg) et la masse maigre (en kg) ont été mesurées via une balance électronique de bioimpédance (Tanita Corporation Arlington Heights, IL, USA).

Les patients arrivaient au centre de recherche à 8 h. Avant le début de chaque visite, les mesures ci-dessous ont été faites :

- la pression artérielle a été mesurée à trois reprises. La pression a été mesurée alors que le patient était en position assise et est au repos depuis minimalement cinq minutes. La moyenne des trois mesures à cinq minutes d'intervalles a été calculée ;
- un questionnaire de rappel de 24 heures sur l'alimentation et l'activité physique ;
- la température corporelle ;
- le poids, la taille, la masse adipeuse, la masse maigre et le tour de hanche et de taille* ;
- un questionnaire a été expliqué par l'intervenant responsable de l'étude et rempli par le participant afin d'évaluer les symptômes gastro-intestinaux ressentis habituellement (Annexe 1)*.
- un questionnaire de fréquence alimentaire de l'Institut sur la nutrition et les aliments fonctionnels de l'Université Laval a été complété afin d'évaluer les apports alimentaires de chaque participant.*

*Mesurés seulement à la première visite.

La première prise de sang a été effectuée à 8 h 30 à jeun via un cathéter posé le matin du test ou un port-o-cath (dispositif mis en place pour plusieurs semaines, voir parfois plusieurs mois, chez les patients qui requièrent des traitements par voie veineuse ou des prélèvements sanguins fréquents) afin de déterminer la glycémie et l'insulinémie initiale. Par la suite, toutes les prises de sang ont été effectuées à chaque 30 minutes, entre 8 h 30 et 17 h 00, totalisant 18 ponctions veineuses. La glycémie a été mesurée en duplicata avec un *Glucose Analyzer* (YSI 2300 STAT plus, Glucose & Lactate Analyzer, YSI inc, Yellow Springs, OH, USA). L'insulinémie a été mesurée en duplicata via des kits RIA *Human Insulin Specific* (EMD Millipore Corporation, 290 Concord Road, Billerica, MA 01821).

À 8 h 55, la solution liquide était préparée et remise au participant par l'infirmière faisant les prises de sang. L'infirmière était la seule à connaître la nature de la solution (placebo, dose #1 de fibres ou dose #2 de fibres) puisque le participant et le responsable de l'étude étaient à l'aveugle. La solution 1 contenait 5,1 g de fibres psyllium (8,1 g de *Metamucil* original mélangé à 250 ml d'eau et 2,5 ml de *Kool Aid* à l'orange) et la solution 2 contenait 7,7 g de fibres psyllium (12,2 g de *Metamucil* original mélangé à 270 ml d'eau et 2,5 ml de *Kool Aid* à l'orange). Ainsi, puisque les individus atteints de la FK doivent consommer plus de calories quotidiennement, la quantité de fibres a elle aussi été haussée. La solution placebo était composée de 250 ml d'eau, 2,5 ml de *Kool Aid* à l'orange et 1,5 g de *Thicken Up Clear* afin d'imiter la texture plus épaisse des deux solutions de fibres solubles. Les doses de psyllium ont été déterminées suite à une revue de la littérature et en tenant compte de la recommandation de consommer 14 g de fibres par 1000 calories [17]. Puisqu'une supplémentation en fibres en FK n'a jamais été étudiée auparavant, nous nous sommes basés sur des études faites chez des populations atteintes de diabète de type 2. La dose de 5,1 g de psyllium a été utilisée par Ziai et al [114] ; la glycémie à jeun et l'HbA_{1c} ont été diminuées suite à une prise quotidienne durant huit semaines ($p < 0,05$). La dose de 7,7 g a été déterminée de façon expérimentale en multipliant la première dose par 1,5 ($1,5 \times 5,1$ g) pour tenir compte de la particularité en FK qui est que les patients consomment entre 1,5 à 2 fois plus de calories (et donc plus de glucides) que la population générale. Afin de préparer les solutions, nous

avons suivi les indications du produit de suppléments de fibres (*Metamucil* original). Du *Kool Aid* à l'orange a été ajouté afin d'uniformiser le goût et l'apparence des trois solutions (placebo vs fibres). Il s'agit d'un produit non-calorique et considéré sécuritaire par Santé Canada. Le *Thicken Up Clear* est un agent épaississant rapide sans odeur, sans goût et donnant une texture lisse au liquide (voir la comparaison de la composition nutritionnelle du placebo vs le supplément de fibres en Annexe 2). Le supplément de fibres est ainsi consommé que cinq minutes avant le début du déjeuner et son impact a été étudié sur les deux prochains repas (déjeuner et dîner), pour huit heures.

Une fois la solution de fibres ou le placebo consommé en environ cinq minutes, un déjeuner standardisé a été servi au participant à 9 h (90 g de glucides pour les hommes et 80 g pour les femmes). À 13 h, un dîner standardisé a été servi (105 g de glucides pour les hommes et 90 g pour les femmes). La composition nutritionnelle des repas (Tableau 17) est basée sur les recommandations nutritionnelles en FK et sur les habitudes alimentaires observées lors d'une étude précédente dans la MCFC [109]. Les participants ont eu un choix entre deux menus qui a été le même à chaque visite.

Tableau 17 : Comparaison entre les recommandations, nos observations dans la cohorte MCFC de l'apport calorique total des macronutriments en FK et la composition nutritionnelle de nos repas

	Recommandations	Observations MCFC	Repas standardisés
Glucides (%)	≥ 45	48	41 à 46
Protéines (%)	≥ 20	16	19 à 21
Lipides (%)	35 à 40	34	31 à 38

Tout au long de chacune des visites, les participants ont été priés de rapporter tout inconfort digestif ou tout symptôme gastro-intestinal. De plus, les participants ont complété un questionnaire de symptômes gastro-intestinaux et des échelles de satiété avant chaque repas, deux heures après et à la fin de chaque visite. La figure 4 et le tableau 18 décrivent les procédures de chaque visite de l'étude SOFI.

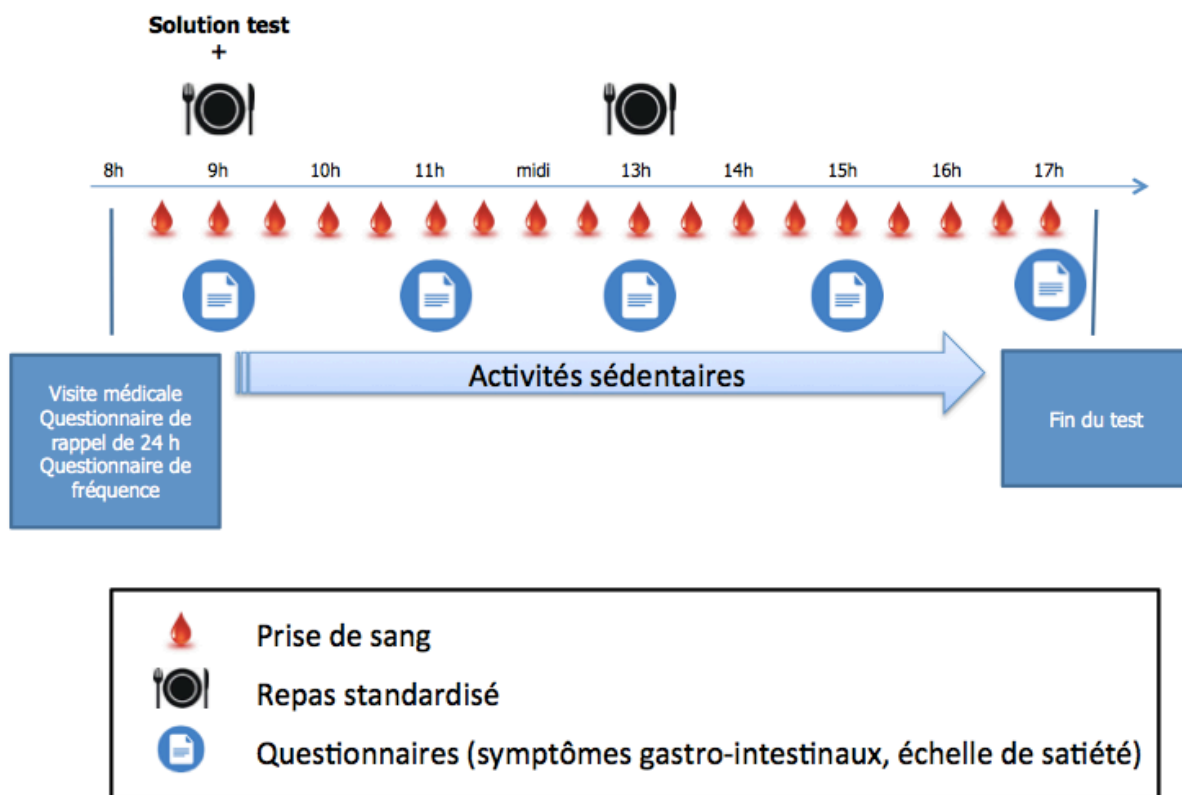


Figure 4 : Procédure des visites de l'étude SOFI

Tableau 18 : Procédure des visites de l'étude SOFI en fonction de l'intervention

	Interventions			Suivi
	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4 (suivi téléphonique)
	Jour 0, semaine 0	Jour 3 à semaine 3	Jour 6 à semaine 6	Jour 7 à semaine 7
Durée	9 heures	9 heures	9 heures	20 minutes
Confirmation du consentement	X			
Histoire médicale	X			
Visite à jeun	X	X	X	
Signes vitaux, taille et poids	X			
Prélèvement de sang	X	X	X	
Antécédents médicaux	X			
Revue des effets secondaires	X	X	X	X
Révision des habitudes alimentaires et physiques	X	X	X	
Prise du supplément à l'étude ou placebo	X	X	X	

Tout au long des visites, les patients devaient faire des activités sédentaires et limiter leurs déplacements afin de ne pas influencer la glycémie. Si durant l'étude un participant nécessitait des antibiotiques intraveineux, la visite était reportée à un mois après la dernière journée du traitement intraveineux.

Un appel téléphonique a été effectué une à deux journées après la dernière visite afin de s'assurer que le participant ne présentait pas de symptômes gastro-intestinaux indésirables suite à sa participation à l'étude.

6.2.3 Composition nutritionnelle du menu

La composition nutritionnelle des deux repas (déjeuner et dîner) a été déterminée à partir des recommandations nutritionnelles en FK et des apports alimentaires réels documentés chez des participants de notre cohorte montréalaise. Ainsi, les repas représentent bien les apports alimentaires quotidiens de la population à l'étude.

6.2.4 Analyses statistiques

Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm écart-type pour chaque groupe. Le logiciel *GraphPad Prism* pour Windows a été utilisé pour calculer les AUCs de la glycémie et de l'insuline. Le logiciel SPSS pour Mac (Version 24.0 SPSS Inc, Chicago, IL, États-Unis) a été utilisé pour faire les analyses statistiques. La signification statistique entre les groupes de solution (dose #1, dose #2 ou placebo) a été déterminée par un test de variance à deux facteurs par classement Friedman d'échantillons associés. Une valeur de $P \leq 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. Le résultat principal de SOFI est l'AUC de la glycémie totale, soit durant huit heures (quatre heures post-déjeuner et quatre heures post-dîner). Les autres résultats sont :

- L'AUC incrémentale de la glycémie;
- L'AUC de l'insulinémie;
- Le pourcentage des glycémies a) ≥ 8 mmol/L, b) ≥ 10 mmol/L, c) ≥ 11 mmol/L et d) < 4 mmol/L;
- Le pic glycémique post-prandial (en mmol/L, au déjeuner et le dîner) ;
- Le délai pour atteindre le pic glycémique post-prandial (en minutes, au déjeuner et au dîner) ;
- Les mesures de sécurité telles que la satiété et les symptômes gastro-intestinaux.

CHAPITRE 7 : RÉSULTATS

Les résultats des deux projets sont présentés séparément (Section 7.1 et 7.2). Les résultats de la première étude sont présentés par article alors que les résultats de la deuxième étude sont présentés de façon classique.

Les résultats du projet 1 sont présentés par article :

RELATIONSHIP BETWEEN VITAMIN D LEVELS AND GLUCOSE TOLERANCE IN AN ADULT POPULATION WITH CYSTIC FIBROSIS.

Article publié en janvier 2016 dans le journal *Diabetes & Metabolism*.

Ces résultats ont été présentés par affiche à la 10^e retraite annuelle du Centre de Recherche du Diabète de Montréal au Centre de recherche du CHUM en 2016 et à la Journée de la recherche au Département de nutrition de l'Université de Montréal en 2016. Ils ont également été présentés oralement au congrès des stagiaires d'été COPSE de l'Université de Montréal en 2016.

ABSENCE OF IMPACT OF SOLUBLE FIBER SUPPLEMENTATION TO REDUCE POST-PRANDIAL GLYCEMIA IN ADULTS WITH CYSTIC FIBROSIS AND GLUCOSE INTOLERANCE

Les résultats du projet 2 sont présentés de manière classique. Un article sera rédigé afin de publier les résultats de cette étude en 2018.

Ces résultats ont été présentés par affiche à plusieurs congrès :

- au *North American Cystic Fibrosis Conference* à Indianapolis (États-Unis) en 2017 ;
- à la 12^e retraite annuelle du Centre de Recherche du Diabète de Montréal au Centre de recherche du CHUM en 2018 ;
- à la 18^e rencontre annuelle de la Société québécoise de lipidologie, de nutrition et de métabolisme (SQLNM), du Réseau de recherche en santé cardiométabolique, diabète et obésité (CMDO) et du congrès de la plateforme de recherche sur les complications de l'obésité de l'Université Laval et de l'Université de Sherbrooke (COLOSUS) à Magog en 2018 ;

- au congrès annuel de la Société francophone du diabète à Nantes, en France en 2018 ;
- à la Journée de la recherche au Département de nutrition de l'Université de Montréal en 2018.

7.1 Projet 1

Article intitulé « **RELATIONSHIP BETWEEN VITAMIN D LEVELS AND GLUCOSE TOLERANCE IN AN ADULT POPULATION WITH CYSTIC FIBROSIS** »

Par Adèle Coriati*, Catherine Lehoux Dubois*, Maude Phaneuf, Marjolaine Mailhot, Annick Lavoie, Yves Berthiaume et Rémi Rabasa-Lhoret

*Contribution égale des co-auteurs.

Contribution des auteurs : Catherine Lehoux Dubois, Adèle Coriati et Maude Phaneuf ont participé à la collecte de données. Catherine Lehoux Dubois et Adèle Coriati ont contribué au recrutement des participants, ont émis l'hypothèse, ont élaboré et réalisé les analyses statistiques et elles ont interprété les résultats obtenus. Catherine Lehoux Dubois a rédigé la première version de l'article, aidé d'Adèle Coriati. Marjolaine Mailhot, Annick Lavoie, Yves Berthiaume et Rémi Rabasa-Lhoret ont participé à l'élaboration de l'hypothèse de recherche. Rémi Rabasa-Lhoret a supervisé le projet. Tous les auteurs ont révisé l'article.

Cet article porte sur l'association entre les taux de vitamine D sérique (25(OH)D) et la tolérance au glucose dans une population adulte atteinte de la FK. Les associations entre la 25(OH)D et d'autres paramètres du métabolisme glucidique ont été analysées.

Relationship between Vitamin D levels and glucose tolerance in an adult population with Cystic Fibrosis.

Short title: Vitamin D and CF-related dysglycemia.

Adèle Coriati^{a, b*}, Catherine Lehoux Dubois^{a, b*}, Maude Phaneuf^c, Marjolaine Mailhot^{b, d}, Annick Lavoie^d, Yves Berthiaume^{a, c, d} & Rémi Rabasa-Lhoret^{a-d}

*These authors contributed equally.

^aInstitut de Recherches Cliniques de Montréal, Montréal, Québec H2W 1R7, Canada

^bDepartment of Nutrition, Université de Montréal, Montréal, Québec, H3T 1A8, Canada

^cDepartment of Medicine, Université de Montréal, Montréal, Québec H3T 1J4, Canada

^dCystic Fibrosis Clinic of the Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Québec H2W 1T8, Canada

*Corresponding author:

Rémi Rabasa-Lhoret

Institut de recherches cliniques de Montréal,

110 avenue des Pins Ouest, Montréal, QC, Canada, H2W 1R7

E-mail: remi.rabasa-lhoret@ircm.qc.ca

Phone number: (514) 987-5762

Fax number: (514) 987-5670

Abstract

Aim: Cystic Fibrosis is the most frequent genetic disorder and with improved survival, glucose abnormalities have emerged as a major comorbidity. Despite supplementation, low levels of vitamin D remain frequent in cystic fibrosis adult populations. Several studies have reported an association between low vitamin D and the risk of type 2 diabetes. Such associations have also been reported in a large cystic fibrosis cohorts with the risk of cystic fibrosis related diabetes. The purpose of this study was to evaluate the association between plasma levels of 25OHD and glucose abnormalities as well with several parameters of glucose metabolism in a large adult population.

Methods: Cross-sectional observational analysis of cystic fibrosis patients (≥ 18 years), without known diabetes, from the Montreal Cohort (collected between 2008 and 2015). All patients (N=178) had levels of serum 25OHD measured and underwent a 2 h oral glucose tolerance test with repeated glucose and insulin measurements allowing evaluation of glucose tolerance as well as insulin secretion and resistance.

Results. Only 42.1% of this group reached recommended levels of 25(OH)D (≥ 75 nmol/L). No difference was detected between 25(OH)D levels between glucose tolerance groups. No association was found between 25(OH)D levels and glucose as well as insulin sensitivity and secretion parameters derived from the oral glucose tolerance test.

Conclusion. In cystic fibrosis adult patients there are no associations between plasma 25(OH)D and glucose metabolism parameters. An impact of 25(OH)D on glucose metabolism is thus unlikely. Vitamin D supplementation remains important for optimal bone health.

Keywords: vitamin D, cystic fibrosis related diabetes, glucose, insulin

Introduction

Cystic fibrosis (CF) is the most frequent autosomal recessive genetic disease in Caucasian population (1). CF affects the respiratory system and the digestive organs (1,2). The leading cause of death is pulmonary complications (2,3). Nutritional complications such as malabsorption and malnutrition are also present in large due to pancreatic exocrine and endocrine insufficiency. With the improvement of treatments in CF, life expectancy of patients has increased (4). However, it has led to the emergence of new comorbidities, the most common one is CF-related diabetes (CFRD) (5). CFRD and glucose intolerance is mainly caused by a decrease in insulin secretion (6). An additional contribution of insulin resistance to glucose tolerance abnormalities is debated. Since CFRD diagnosis has been associated with a higher risk of mortality, severe pulmonary illness and worse nutritional status, it is important to identify its risk factors (3).

Presence of exocrine pancreatic insufficiency in CF is the main cause of deficiency in fat-soluble vitamins. In fact, up-to 90% of CF patients are insufficient in vitamin D (VitD) despite oral supplementation (7). To diagnose deficiency and propose adequate replacement the CF Foundation Consensus Conference guidelines recommended that the 25(OH) Vitamin D form be measured annually (8). In CF, beside altered bone metabolism, associations have also been reported between low Vit D and lower pulmonary function assessed by FEV₁ (9,10), altered immunity as well as higher inflammation, including in patients with CF (11-13). Numerous epidemiological and cross sectional studies have reported an association between lower Vit D levels and a higher prevalence of both type 1 and type 2 diabetes (14,15). In animal models, Vit D deficiency predisposes to type 1 and type 2 diabetes, whereas high doses of vitamin D or its active hormonal form, 1,25-dihydroxyvitamin D, prevent disease (15). The biological mechanisms by which vitamin D influences glycemic control are debated and actions on both insulin synthesis/secretion and insulin resistance as well as attenuation of inflammation have

been proposed (16). However evidence from available supplementation trials shows no or marginal effect of Vit D supplementation on glucose homeostasis or type 2 diabetes prevention (17). For patients with CF a single Scandinavian large study identified low 25(OH)D levels as a risk factor for CFRD in a heterogenous population of CF patients (18). The potential association between Vit D and glucose metabolism remains unclear in CF adult population, we thus investigated its association with glucose tolerance as well as indices of insulin secretion and resistance in the Montreal CF adult cohort. We hypothesized that lower vitamin D levels would be associated with worse glucose tolerance.

Material and Methods

Subjects

This study is a descriptive cross-sectional observational analysis of adult patients without known CFRD followed at the Montreal CF Cohort. The Montreal CF cohort was established to study the pathophysiology of glucose tolerance in a CF population. Of the 270 patients (>18 years) currently included in the cohort, all (N=178) for whom a 25(OH)D value was measured at the same time as the oral glucose tolerance test (OGTT) were included in this study. All data available as of May 2015 was included in this analysis. The institutional Research Ethics Committee of the CHUM approved the protocol and all subjects received and signed a written consent form. The inclusion/exclusion criteria were previously described in detail (19).

Anthropometric data

Medical files were consulted to obtain genotype status, exocrine pancreatic insufficiency, which was defined by current enzyme supplementation, and pulmonary function measured on the day of the OGTT. Pulmonary function was measured by spirometry using predicted %FEV1

(Medgraphic 1870, St. Paul, MN, USA). Body mass index (BMI) was calculated using weight in kilograms (measured using an electronic scale; Tanita Corporation Arlington heights, IL, USA) divided by height in square meter (kg/m^2), measured by a wall stadiometer.

Oral glucose tolerance test

The standard method used to diagnose CFRD is the oral glucose tolerance test (OGTT) (20). It consists of drinking 1.75g of glucose/kg of body weight, with a maximum of 75 g of glucose, as described previously (19). Blood samples were collected during the OGTT at every 30 minutes. Plasma glucose was determined immediately in duplicate with a Glucose Analyzer (YSI 2300 STAT plus, Glucose & Lactate Analyzer, YSI Inc. Yellow Springs, OH, USA). Insulin levels were measured in duplicate using a human insulin radioimmunoassay (Linco Research, Inc. St-Charles, MO, USA).

Following the OGTT, patients were then categorized in subgroups of glucose tolerance. Patients with 2-hour OGTT glucose values < 7.8 mmol/L were classified as normal glucose tolerance (NGT). Patients were classified as abnormal glucose tolerance (AGT) if either they had 2-hour OGTT glucose values between ≥ 7.8 mmol/L and ≤ 11.0 mmol/L (impaired glucose tolerance) or if their 2-hour OGTT glucose values were < 7.8 mmol/L but their 1-hour OGTT glucose values were ≥ 11.1 mmol/L (Indeterminate glucose tolerance category) (20). All patients with 2-hour OGTT glucose values ≥ 11.1 mmol/L were classified as de novo CFRD.

Biochemical measurements

Plasma glycated hemoglobin (HbA1c) was used as an index of glucose control and was measured by routine chemistry (Immunotubidimeter, ADVIAI650, Bayer Health Care

Diagnostic, Toronto, Ontario, Canada). Levels of 25(OH)D were measured by high-performance liquid chromatography instrument coupled with tandem mass spectrometry (Waters TQ Detector, Milford, MA, USA). Serum 25(OH)D levels were categorized in 4 groups from optimal values to severe deficiency: 1) 25(OH)D \geq 75 nmol/L, 2) 25(OH)D $<$ 75 nmol/L and \geq 50 nmol/L, 3) 25(OH)D $<$ 50 nmol/L and \leq 30 nmol/L and 4) $<$ 30 nmol/L (8). To account for seasonal variations summer period was defined as May 1st till October 31st while winter was defined as November 1st till April 30th.

Glucose levels, insulin secretion and insulin sensitivity

Insulin and glucose values were collected in fasting state and then each 30 minutes during the OGTT and were used both as absolute values and to evaluate insulin sensitivity and secretion using validated indices. The index proposed by Stumvoll & *al.* (21) was used for insulin sensitivity while insulin area under the curve (AUC) 0–30, (area under the curve of insulin from time 0 to 30 min of the OGTT) was used as an index of early insulin secretion, insulin AUC30–120 (AUC from time 30 to 120 min of the OGTT) for late phase insulin secretion and 2h insulin AUC0–120 for total insulin secretion (22). The disposition index (insulin secretion adjusted for the degree of insulin sensitivity) was calculated using the Stumvoll index and total insulin secretion index.

Statistical methods

Values are expressed as mean \pm SD as well as the median, range (quartile) and minimum, maximum for each group. The software GraphPad Prism for Windows was used for calculating the AUCs. Statistical significance between CFRD categories was determined by 2-way ANOVA

repeated measures and by Mann-Whitney T-Test as well as by Chi² logistic regression for genotype, pancreatic and sex status comparisons. All statistical analyses were done with SPSS for Windows (Version 17.0 SPSS, Chicago, IL). A probability value of $p \leq 0.05$ was considered statistically significant.

Results

A total of 178 adults with CF without known CFRD with an average age of 27.5 ± 8.9 year, a mean BMI of $22.4 \pm 3.0 \text{ kg/m}^2$ and a mean FEV₁ of $71.9 \pm 23.2\%$ were included in this analysis. Exocrine pancreatic insufficiency was present in 77.0% of our population and 42.8% were homozygous for the $\Delta F508$ mutation. Average vitamin D serum level was $69.4 \pm 8 \text{ nmol/L}$, where 42.1% of our total population had $25\text{OHD} \geq 75 \text{ nmol/L}$. Patients were categorized as NGT (N=63), AGT (N=94) or de novo CFRD (N=21). The age, the proportion of women, the genotype profile, BMI and other clinical markers were comparable between glucose tolerance groups (Table 1).

When serum vitamin D levels were compared between glucose tolerance groups, no significant difference was found. Lastly, when comparing serum vitamin D levels between the summer and winter in each glucose tolerance group, again no difference was found between and within every sub-group (Figure 1).

Finally, we conducted association analysis between vitamin D and glucose metabolism parameters, such as HbA1c, fasting plasma glucose, 30-, 60-, 90- and 120-minutes OGTT glucose values, fasting plasma insulin, 30-, 60-, 90- and 120-minutes OGTT insulin values as well as glucose and insulin AUC₀₋₁₂₀, 0-30 and 30-120 values or Stumvoll index. Here again, no relationship was detected.

Discussion

After pulmonary exacerbations, both exocrine pancreatic insufficiency and glucose abnormality development are the major complications in CF. The main objective of this study was to compare vitamin D levels between different glucose tolerance categories in an adult population with CF. We did not find any difference in vitamin D between glucose tolerance groups, even when stratified by seasons. We even compared categories of vitamin D insufficiency between glucose tolerance groups (from optimal levels to severe deficiency) and still did not observe any significant difference (data not shown). We also aimed at evaluating if a relationship exists between vitamin D and important parameters of glucose metabolism including glucose and insulin profile during an OGTT and insulin secretion and resistance derived from an OGTT. None of the glucose parameters measured were associated with 25OHD. Taken together, our observations may suggest that vitamin D does not explain the presence and severity of glucose abnormalities in adult patients with CF.

This study has several limits. First, considering that we conducted a cross-sectional analysis, it is possible that patients with lower vitamin D earlier in their life may be predisposed to glucose intolerance and CFRD later in life. Longitudinal studies are needed to explore this possibility. Second, our analysis was done in patients with a homogenous French-Canadian background with a relatively good nutritional status, partly explain the lack of difference in vitamin D levels between glucose tolerance groups. Third, only one study examined the relationship between vitamin D and CFRD (18). In that study the degree of vitamin D insufficiency was a risk factor for CFRD and HbA1c levels where associated with the degree of vitamin D deficiency (18). However, in subgroup analysis, these associations remained

significant in pediatric but not in the adult subgroup (18). Authors concluded that their results suggest “a role of vitamin D deficiency in the pathophysiology of diabetes mellitus” (18). The current study differs substantially from this Scandinavian publication. First, in order to reduce confounding factors we only studied adult patients without known CFRD while the Scandinavian group reported on a mixed group including adult and pediatric patients as well as patients with known CFRD. Second the proportion of Vitamin D deficient patients is far lower in our population with 42.1% of patients with $25\text{OHD} \geq 75 \text{ nmol/L}$ as compared 16% in the Scandinavian cohort. Third, our study rely on gold standard OGTT evaluation while the Scandinavian group used to classify some patients fasting plasma glucose and HbA1c, two parameters that are far less reliable in CF than for type 2 diabetes (20, 23). In addition our study provide detailed analysis of insulin secretion and resistance indices and no association was found with neither, suggesting no role for vitamin D in these two key factors for glucose homeostasis. All together, our study suggests that vitamin D levels in adult patients with CF do not seem to play a role in glucose abnormalities. Indeed following a series of positive animal studies and human epidemiological associations most recent analysis suggest that low $25(\text{OH})\text{D}$ is a marker of the degree of illness rather than a cause (14).

Conclusions

Identifying risk factors that expose patients with CF to an accelerated clinical deterioration, such as CFRD, is important. Vitamin D has been suspected to play an important role in CFRD but our results do not support this hypothesis. We cannot however exclude that vitamin D supplementation could improve glucose tolerance. Ensuring appropriate vitamin D supplementation to reach recommended levels in patients with CF remain an important

component of treatment in order to contribute to appropriate bone health and possibly to other important parameters such as pulmonary function and inflammation (9, 24).

Acknowledgements

We thank the CF and diabetes clinic nurses for the OGTT coordination. We also thank all CF patients who participated to this study. This study is supported by the J-A DeSève chair for clinical research given to RRL and by an operating team grant from the Canadian Cystic Fibrosis Foundation (#18608) given to RRL and YB. CLD holds the COPSE scholarship from the Université de Montréal (UdeM).

Disclosure statement: We declare no conflict of interest.

References

- (1) Fibrose Kystique Québec. Qu'est-ce que la fibrose kystique. 2011; Available from: <http://www.fibrosekystiquequebec.com/fr/la-fibrose-kystique/la-maladie>.
- (2) Cystic Fibrosis Canada, Canadian Cystic Fibrosis Registry, in Annual Report. 2012: Toronto, Ontario, Canada.
- (3) Moran A., Dunitz J., Nathan B., Saeed A., Holme B., Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care*, 2009. 32(9): p. 1626-31.
- (4) Cystic Fibrosis Canada, Canadian Cystic Fibrosis Registry, in Annual Report. 2013: Toronto, Ontario, Canada.
- (5) Costa M., Potvin S., Berthiaume Y. et al., Diabetes: a major co-morbidity of cystic fibrosis. *Diabetes Metab*, 2005. 31(3 Pt 1): p. 221-32.
- (6) Ziai S., Coriati A., Gauthier MS., Rabasa-Lhoret R., Richter MV. Could T cells be involved in lung deterioration and hyperglycemia in cystic fibrosis? *Diabetes Res Clin Pract*, 2014. 105(1): p. 22-9.
- (7) Khazai N.B., Judd S.E., Jeng L., Wolfenden L.L., Stecenko A., Ziegler T.R., Tangpricha V. Treatment and prevention of vitamin D insufficiency in cystic fibrosis patients: comparative efficacy of ergocalciferol, cholecalciferol, and UV light. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. 94(6): p. 2037-43.
- (8) Tangpricha V., Kelly A., Stephenson A., et al., An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. 97(4): p. 1082-93.

- (9) Sexauer W.P., Hadeh A., Ohman-Strickland P.A. *et al.*, Vitamin D deficiency is associated with pulmonary dysfunction in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 2015. 14(4): p. 497-506.
- (10) Vanstone M.B., Egan M.E., Zhang J.H., Carpenter T.O. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 2015. 50(5): p. 441-6.
- (11) Mellenthin L., Wallaschofski H., Grotevendt A., Völzke H., Nauck M., Hannemann A. Association between serum vitamin D concentrations and inflammatory markers in the general adult population. *Metabolism*, 2014. 63(8): p. 1056-62.
- (12) Pincikova T., Nilsson K., Moen I.E. *et al.*, Inverse relation between vitamin D and serum total immunoglobulin G in the Scandinavian Cystic Fibrosis Nutritional Study. *Eur J Clin Nutr*, 2011. 65(1): p. 102-9.
- (13) Donovan D.S., Jr. Papadopoulos A., Staron R.B. *et al.*, Bone mass and vitamin D deficiency in adults with advanced cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998. 157(6 Pt 1): p. 1892-9.
- (14) Autier P., Boniol M., Pizot C., Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014. 2(1): p. 76-89.
- (15) Mathieu C., Vitamin D and diabetes: Where do we stand? *Diabetes Res Clin Pract*, 2015. 108(2): p. 201-209.
- (16) Peterson C.A., Tosh A.K. and Belenchia A.M. Vitamin D insufficiency and insulin resistance in obese adolescents. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2014. 5(6): p. 166-89.
- (17) Seida J.C., Mitri J, Colmers I.N. *et al.*, Clinical review: Effect of vitamin D3 supplementation on improving glucose homeostasis and preventing diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. 99(10): p. 3551-60.
- (18) Pincikova T., Nilsson K., Moen I.E. *et al.*, Vitamin D deficiency as a risk factor for cystic

fibrosis-related diabetes in the Scandinavian Cystic Fibrosis Nutritional Study. *Diabetologia*, 2011. 54(12): p. 3007-15.

(19) Coriati A., Belson L., Ziai S. *et al.*, Impact of sex on insulin secretion in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. 99(5): p. 1767-73.

(20) Moran A., Brunzell C., Cohen R.C. *et al.*, Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care*, 2010. 33(12): p. 2697-708.

(21) Stumvoll M., Van Haeften T., Fritsche A., Gerich J.. Oral glucose tolerance test indexes for insulin sensitivity and secretion based on various availabilities of sampling times. *Diabetes Care*, 2001. 24(4): p. 796-7.

(22) Ziai S., Belson L., Hammana I., Berthiaume Y., Rabasa-Lhoret R. Validation of insulin secretion indices in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 2011. 10(2): p. 145.

(23) Godbout A., Hammana I., Potvin S. *et al.*, No relationship between mean plasma glucose and glycated haemoglobin in patients with cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Metab*, 2008. 34(6 Pt 1): p. 568-73.

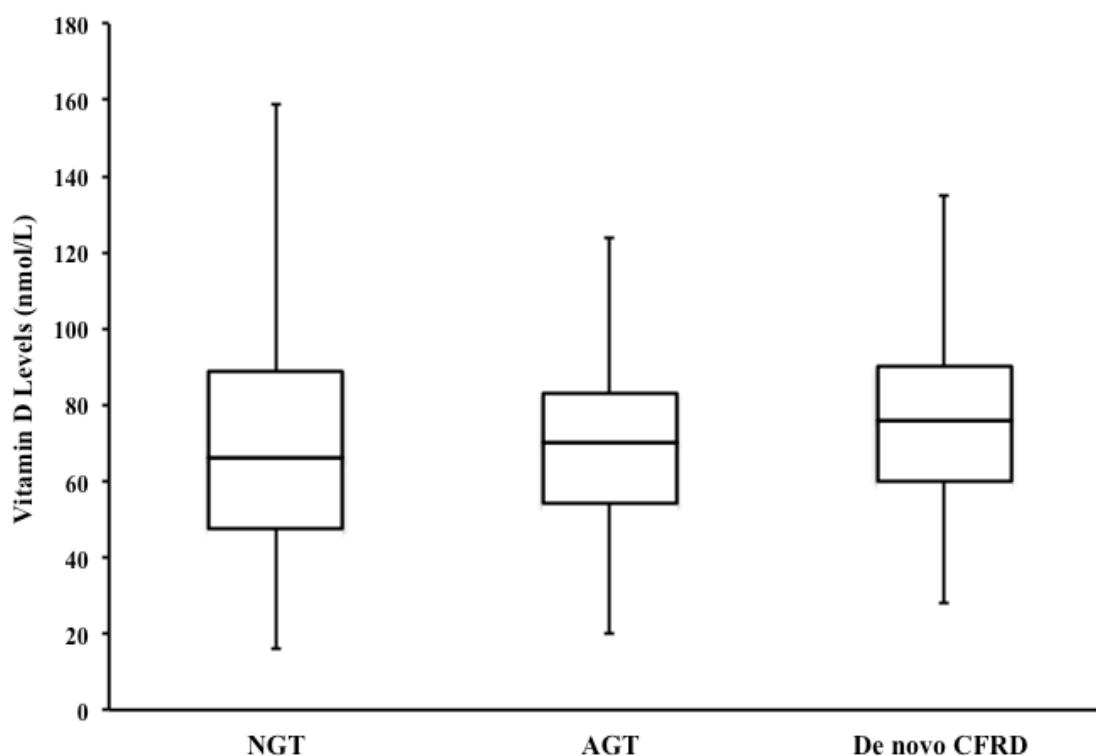
(24) Herscovitch K., Dauletbaev N., and Lands L.C. Vitamin D as an anti-microbial and anti-inflammatory therapy for Cystic Fibrosis. *Paediatr Respir Rev*, 2014. 15(2): p. 154-62.

Article Table 1 : Physical and biochemical cohort characteristics and glucose homeostasis of adult patients with CF

	Total (N=178)	NGT (N=63)	AGT (N=94)	De novo CFRD (N=21)	P value
Sex (% women)	46.9	47.6	45.2	52.4	NS*
Age (years)	27.5 ± 8.8	28.0 ± 9.0	27.4 ± 9.4	26.3 ± 6.1	NS
BMI (kg/m ²)	22.3 ± 3.0	22.9 ± 3.0	22.1 ± 3.2	21.7 ± 2.2	NS
FEV ₁ (%)	73.2 ± 21.2	77.2 ± 19.6	69.7 ± 21.4	75.9 ± 24.9	NS
Pancreatic enzyme (% yes)	77.3	63.5	81.9	95.2	0.005*
ΔF508 homozygous (%)	43.2	38.7	45.6	42.9	NS*
ΔF508 heterozygous (%)	44.9	45.2	44.4	47.6	
Others	11.9	16.1	10.0	9.5	
NGSP-HbA1c (%)	5.6 ± 0.7	5.4 ± 0.8	5.7 ± 0.4	6.0 ± 0.5	≤0.001
Fasting plasma glucose (mmol/L)	5.3 ± 0.7	5.1 ± 0.5	5.4 ± 0.7	5.6 ± 0.9	0.005
Fasting plasma insulin (μU/mL)	10.6 ± 6.9	11.7 ± 8.1	9.6 ± 5.7	10.9 ± 7.3	NS
Vitamin D (nmol/L)	69.4 ± 24.8	68.9 ± 27.2	68.5 ± 22.7	76.7 ± 26.7	NS

Abbreviation : FEV₁, forced expiratory volume expired in 1 s., BMI : body mass index ; NGT : normal glucose tolerance, AGT : abnormal glucose tolerance, CFRD : CF-related diabetes ; NGSP : national glycohemoglobin standardization program. Mean and SD are shown (±) ; P value was determined by 2-way ANOVA to compare between glucose tolerance groups; *Chi². NS : Not significant.

Figure 1.



Article Figure 1 : Vitamin D levels between glucose tolerance groups in adult patients with CF Normal glucose tolerance (NGT); Abnormal glucose tolerance (AGT); De novo CF-related diabetes (CFRD). (N = 178 adult patients with CF in total). One way ANOVA to determine the difference in 25(OH)D levels between glucose tolerance groups. Data are represented as the median (horizontal bars), range (boxes) and minimum, maximum (bars) for each group.

7.2 Projet 2

Article intitulé « **ABSENCE OF IMPACT OF SHORT-TERM SOLUBLE FIBER SUPPLEMENTATION TO REDUCE POST-PRANDIAL GLYCEMIA IN ADULTS WITH CYSTIC FIBROSIS AND GLUCOSE INTOLERANCE** »

Un total de 16 participants ont été inclus dans l'étude SOFI, mais seulement 14 ont complété l'étude. Un participant a été exclu, puisqu'il a reçu une transplantation pulmonaire après sa première visite (critère d'exclusion). Concernant le deuxième participant exclu, l'insertion d'un cathéter pour les prises de sang durant la première visite était difficile et le participant a préféré se retirer de l'étude. L'âge moyen des participants était de $27,6 \pm 6,3$ ans et 64,3 % étaient des femmes (9/14). L'IMC moyen des participants était de $20,9 \pm 2,7$ kg/m² et la fonction pulmonaire moyenne était de $67,1 \pm 22,9$ %. L'intolérance au glucose a été séparée en trois catégories : INDET (21,4%), IGT (50%) et DAFK (28,6%). L'HbA_{1c} moyenne était dans les normes ($3,89 \pm 2,54\%$). La majorité des participants avaient un génotype sévère, soit $\Delta F508$ homozygote (71,4 %). Les caractéristiques des participants ayant complété les trois visites sont décrites dans le tableau 19.

Tableau 19 : Caractéristiques des participants (N=14)

Caractéristiques	Moyenne ± écart-type
Sexe (% femmes)	64,3
Âge (ans)	27,6 ± 6,3
Poids (kg)	56,1 ± 8,0
IMC (kg/m ²)	20,9 ± 2,7
Masse maigre (kg)	44,5 ± 7,5
Masse adipeuse (kg)	14,3 ± 11,1
Masse adipeuse (%)	20,4 ± 7,1
Tour de taille (cm)	75,9 ± 9,0
Tour de hanche (cm)	89,1 ± 3,3
VEMS (%)	67,1 ± 22,9
ΔF508 homozygote (%)	71,4
ΔF508 hétérozygote (%)	28,6
Autres (%)	0
INDET (%)	21,4
IGT (%)	50
DAFK (%)	28,6
HbA1c (%)	3,89 ± 2,54
IPE (% oui)	100 ± 0

Abréviations : IMC, indice de masse corporelle; VEMS, volume expiratoire maximal par seconde; INDET, indéterminé; IGT, intolérant au glucose; DAFK, diabète associé à la fibrose kystique; HbA1c, hémoglobine glycosylée; IPE, insuffisance pancréatique exocrine. Les moyennes et les écart-types (±) sont montrés.

Les paramètres glucidiques ont été comparés entre les participants avec un test de variance à deux facteurs par classement Friedman d'échantillons associés. La figure 5 (🍴): moment de consommation du repas) représente la glycémie moyenne durant la visite avec la première dose de supplément de fibres, la deuxième dose et le placebo. Contrairement à notre hypothèse, la prise d'un supplément de fibres, peu importe la dose testée, n'a pas affecté la GPP, celle-ci étant semblable au cours des trois visites.

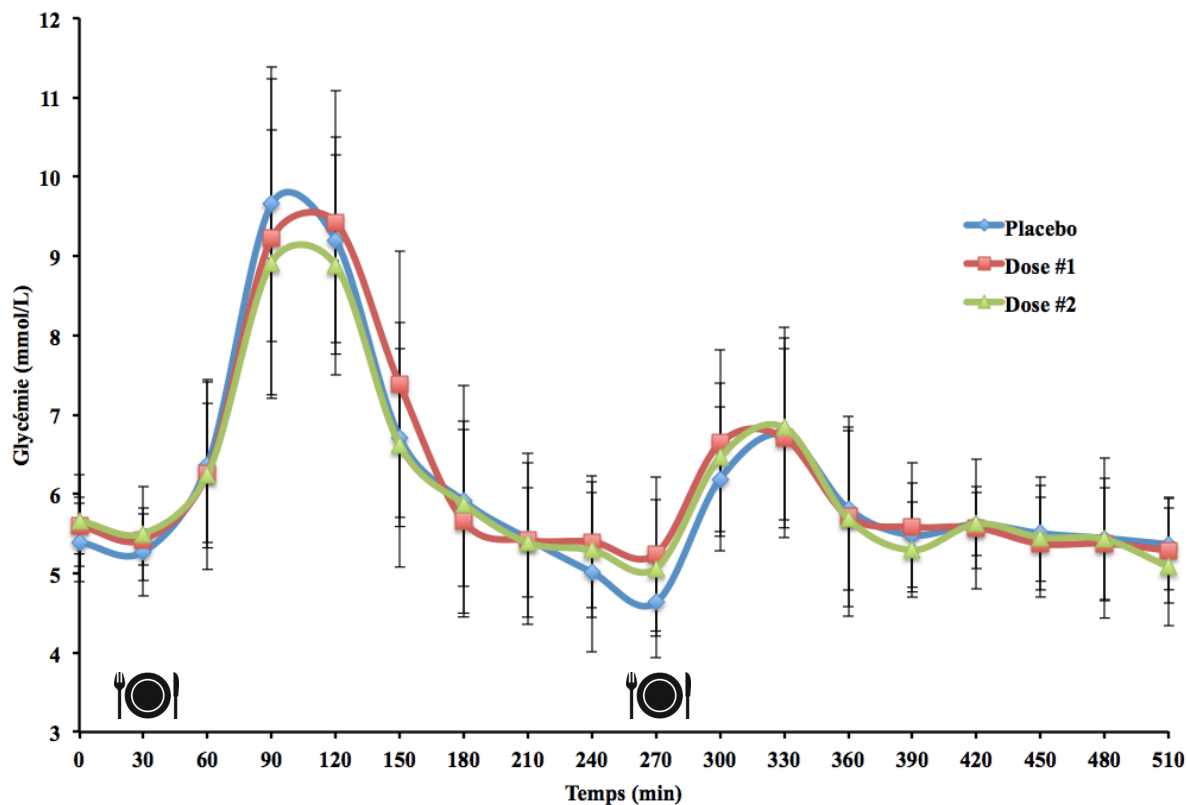



Figure 5 : Profil glycémique moyen durant les trois visites

Les glycémies médianes (Figure 6 ;  : moment de consommation du repas) et moyennes incrémentales (Figure 7) ont été mesurées. Contrairement à notre hypothèse, celles-ci étaient aussi semblables entre les trois visites.

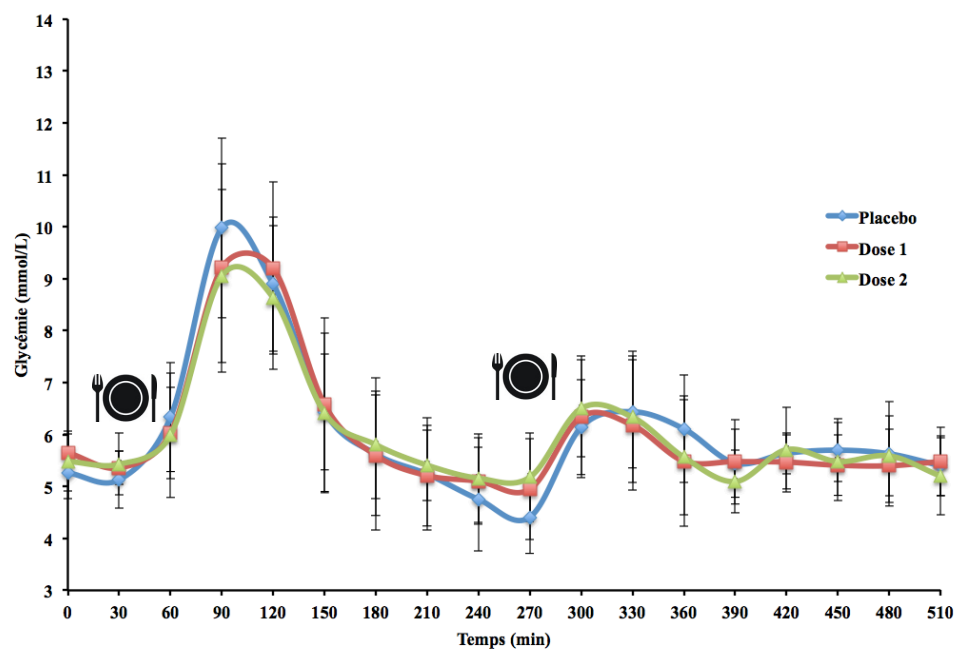


Figure 6 : Profil glycémique médian durant les trois visites

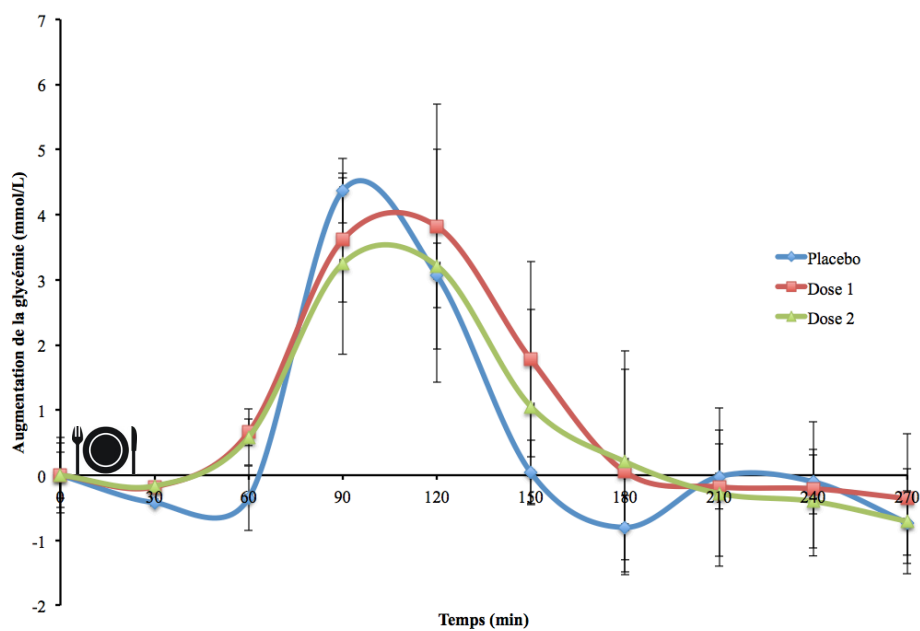


Figure 7 : Glycémies moyennes incrémentales 4 heures post-déjeuner durant les trois visites

Aucun *second meal effect* n'a été observé puisque les glycémies post-dîner sont elles aussi semblables, que ce soit avec le placebo ou les deux doses de fibres. Par contre, il est intéressant de remarquer que les glycémies moyennes et médianes après le dîner sont beaucoup plus basses que celles du déjeuner, malgré un apport glucidique plus important au dîner (déjeuner : 80 g de glucides pour les femmes et 90 g pour les hommes vs dîner : 85 g de glucides pour les femmes et 100 g pour les hommes). Les AUC des glycémies ont été calculées ainsi que la valeur maximale atteinte de la glycémie (pic glycémique) et le délai pour atteindre cette valeur maximale. Aucune différence significative n'a été observée entre la dose #1, la dose #2 et le placebo (Tableau 20). De plus, aucune différence significative n'a été obtenue pour la comparaison des nombres de glycémies égales ou supérieures à 8 mmol/L, 10 mmol/L, 11 mmol/L ou inférieures à 4 mmol/L (Tableau 20).

Tableau 20 : Comparaison de paramètres glucidiques durant les trois visites

	Placebo	Solutions Dose 1	Dose 2	Valeur P
AUC-GLY totale	3129 ± 223	3180 ± 264	3132 ± 248	0,794
AUC-GLY 4hrs post-déjeuner	1587 ± 143	1623 ± 139	1570 ± 143	0,424
AUC-GLY 4hrs post-dîner	1358 ± 130	1384 ± 149	1368 ± 161	0,232
AUC-GLY 2hrs post-déjeuner	937 ± 112	939 ± 126	885 ± 126	0,526
AUC-GLY 2hrs post-dîner	702 ± 86	732 ± 101	714 ± 100	0,199
Pic glycémique au déjeuner (mmol/L)	10,0 ± 1,4	10,0 ± 1,7	9,8 ± 1,4	0,751
Pic glycémique au dîner (mmol/L)	7,0 ± 0,9	7,4 ± 1,0	7,2 ± 1,1	0,092
Délais pour atteindre le pic au déjeuner (min)	64,3 ± 10,9	75,0 ± 19,5	72,9 ± 15,4	0,122
Délais pour atteindre le pic au dîner (min)	57,9 ± 18,5	53,1 ± 30,4	47,1 ± 19,4	0,341
Nombre de glycémies ≥ 8 mmol/L	2,14 ± 0,77	2,07 ± 1,38	2,21 ± 1,37	0,710
Nombre de glycémies ≥ 10 mmol/L	0,79 ± 0,80	0,79 ± 0,97	0,50 ± 0,52	0,507
Nombre de glycémies ≥ 11 mmol/L	0,43 ± 0,63	0,29 ± 0,83	0,21 ± 0,43	0,584
Nombre de glycémies < 4 mmol/L	0,36 ± 0,63	0,29 ± 0,47	0,21 ± 0,43	0,867

Abréviations : AUC, *area under the curve*; GLY, glycémie; min, minute. Les moyennes et les écart-types (±) sont montrés. Les valeurs de P ont été déterminées avec un test de variance à deux facteurs par classement Friedman d'échantillons associés.

Tableau 21 : Comparaison des AUC glycémiques 4 heures post-déjeuner par rapport aux AUC 4 heures post-dîner

	Déjeuner	Dîner	Valeur P
Placebo	1587 ± 143	1358 ± 130	0,001
Dose 1	1623 ± 139	1384 ± 149	0,001
Dose 2	1570 ± 143	1368 ± 161	0,002

Les moyennes et les écart-types (±) sont montrés. Les valeurs de P ont été déterminées avec un test de rang signé de Wilcoxon d'échantillons associés.

Les valeurs moyennes (Figure 8 ; 🍴🍽️ : moment de la consommation du repas) et médianes d'insuline et les AUC (Annexe 3) ont été comparées entre la dose #1, la dose #2 et le placebo. Aucune différence n'a été observée.

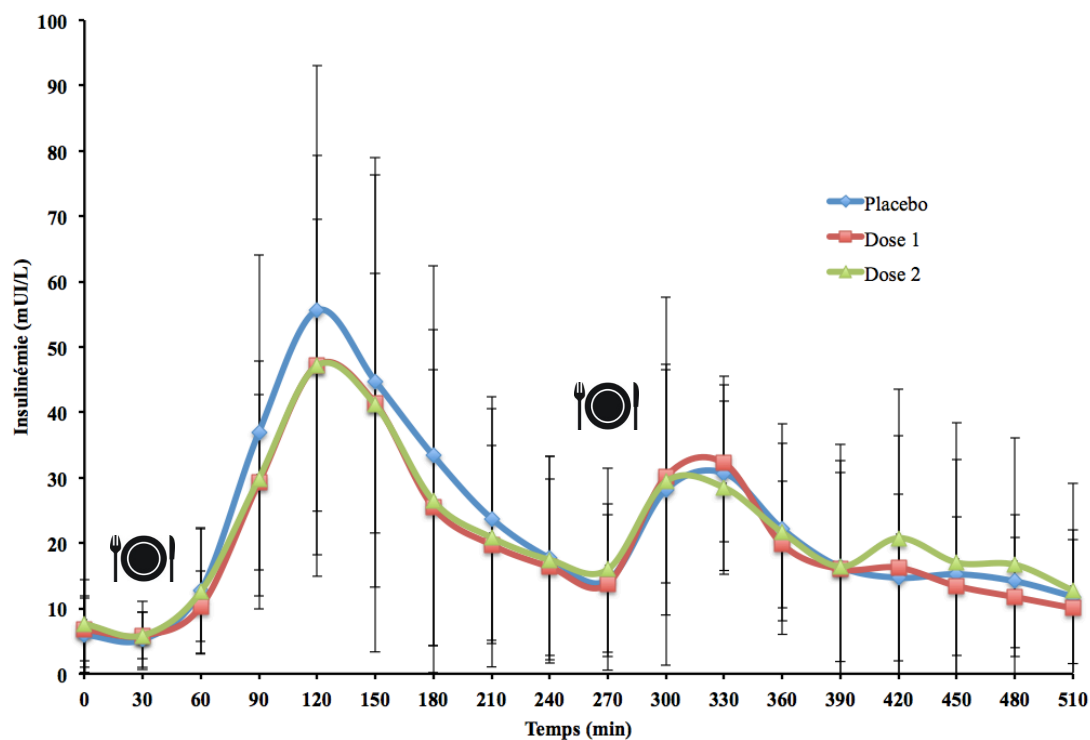


Figure 8 : Profil insulinémique moyen durant les trois visites

Les mesures de sécurité par rapport aux effets secondaires indésirables de la supplémentation en fibres ne démontrent aucun effet négatif des fibres et elles n'ont pas d'impact, à ces doses, sur la satiété dans cet échantillon (Annexe 4).

Prochainement, nous aimerions poursuivre d'autres analyses. Initialement, notre intérêt était de comparer les prises de sang entre les deux doses de fibres et le placebo, mais étant donné qu'aucune différence significative entre les glycémies et l'insuline n'a été observée selon la solution consommée, notre intérêt d'analyse a été modifié. La différence flagrante entre les excursions glycémiques du déjeuner par rapport à celles du dîner qui a été observée chez chacun des participants attire beaucoup notre attention. Afin de mieux comprendre pourquoi les GPP du déjeuner sont beaucoup plus élevées et pourquoi celles du dîner sont généralement dans les normes, nous aimerions comparer les valeurs de cortisol, les hormones incrétines GIP et GLP-1, le C-peptide et le glucagon dans les échantillons de sang de la visite du placebo. Toutefois étant donné que nous avons des limites budgétaires, ce ne seront pas toutes les prises de sang qui seront mesurées. Voici les éléments des prises de sang que nous aimerions mesurer :

- Le cortisol : Puisque le cortisol est généralement plus élevé le matin et qu'il peut influencer la glycémie en créant une résistance à l'insuline [125], il serait intéressant de le mesurer.
- Les hormones incrétines GIP et GLP-1 : Nous prévoyons les mesurer puisqu'elles jouent un rôle significatif dans le contrôle glycémique en stimulant la sécrétion d'insuline de façon gluco-dépendante et surtout en situation d'hyperglycémie [7, 9, 11].
- Le C-peptide : Le C-peptide est un biomarqueur de la sécrétion d'insuline et il serait intéressant de le mesurer afin d'évaluer s'il corrèle avec l'insuline et si la sécrétion est différente le matin de l'après-midi. Il est possible que l'insuline ne corrèle pas avec le C-peptide et cela indiquerait qu'une partie de l'insuline mesurée est de l'insuline qui n'est pas éliminée par le corps adéquatement en raison d'un retard de la clairance [126].

- Le glucagon : Il est aussi possible qu'une plus grande production hépatique de glucose sous l'influence du glucagon contribue à ces hyperglycémies matinales [125]. Il serait ainsi intéressant de mesurer le glucagon.

Nous pensons les mesurer à quatre reprises chacune (sauf le cortisol), soit,

- Au début du déjeuner (temps 30) ;
- Deux heures après le début du déjeuner (temps 150) ;
- Juste avant le dîner et (temps 270)
- Deux heures après la consommation du dîner (temps 390).

Le cortisol sera quant à lui mesuré qu'à deux reprises seulement, soit à avant le déjeuner (T30) et avant le dîner (T270) puisque c'est principalement la valeur avant les repas qui nous intéresse afin d'avoir un indice de son influence sur la résistance à l'insuline et non pas son évolution durant le repas.

CHAPITRE 8 : DISCUSSION

Avec l'amélioration du dépistage, de la prise en charge précoce et des traitements de la FK qui ont permis un allongement de l'espérance de vie, le DAFK est une complication de plus en plus fréquente chez cette population [49]. Il est impératif d'identifier des facteurs de risque de ce type de diabète afin idéalement de le prévenir et de mieux le prendre en charge puisque son développement implique de lourdes conséquences. La morbidité et la mortalité sont augmentées avec l'apparition du DAFK, tout en ayant un impact sur la qualité de vie [50]. L'IPE est aussi une complication majeure en FK et affecte particulièrement l'absorption des vitamines liposolubles, dont la vitamine D [14]. La vitamine D est présentement le sujet de beaucoup de recherches pour ses rôles extra-squelettiques, comme sa possible implication dans le diabète [14]. Ainsi, nous avons comme objectif d'étudier la relation entre la vitamine D et la tolérance au glucose dans une population adulte atteinte de la FK (projet 1). Les patients atteints de la FK sont une excellente population pour tester l'hypothèse d'un lien entre les niveaux sériques de 25(OH)D et la tolérance au glucose en raison de la forte prévalence de déficit en vitamine D qui coexiste avec un risque accru de diabète.

Les travaux effectués dans le cadre du projet 1 démontrent que chez des patients adultes atteints de la FK :

- 1) les niveaux sériques de 25(OH)D sont semblables entre les différents groupes tolérances au glucose, même lorsque les résultats étaient stratifiés en fonction des saisons;
- 2) aucune association significative n'a été identifiée entre les taux sériques de vitamine D et des paramètres importants du métabolisme glucidique tels que les excursions glycémiques et insulinémiques durant les tests d'HGPO, la sécrétion d'insuline et la résistance à l'insuline.

Ainsi, contrairement à notre hypothèse initiale, aucun paramètre glucidique n'a permis d'établir un lien avec la vitamine D. À la lumière de nos résultats, il semble peu probable que

la vitamine D soit reliée à la présence ou à la sévérité d'anomalies de la tolérance au glucose chez la population adulte atteinte de la FK. Normaliser les taux de vitamine D demeure important en particulier pour la santé osseuse.

La recherche de traitements simples et peu dispendieux du DAFK est aussi nécessaire. En présence ou absence de diabète, toutes anomalies de la glycémie en FK doivent être contrôlées puisque les excursions glycémiques post-prandiales élevées ont été associées à une fonction pulmonaire diminuée [58]. De plus, la problématique principale du DAFK étant les GPP, il devient important d'investiguer comment les prévenir et les traiter, les glycémies à jeun étant souvent dans les normes [7, 11]. Actuellement, la seule façon de contrôler les hyperglycémies post-prandiales est l'injection d'insuline [8]. Notre équipe de recherche a démontré récemment l'effet bénéfique d'un programme d'activité physique sur les GPP [43] et nous désirons maintenant étudier un possible traitement nutritionnel pour contrôler ces glycémies.

Les travaux effectués dans le cadre du projet 2 démontrent que chez des patients adultes atteints de la FK :

- 1) Une supplémentation en fibres solubles avant un repas ne semble pas avoir un impact sur les GPP;
- 2) Les quantités de fibres prises en supplémentation avant un repas n'ont pas d'impact négatif sur la sensation de faim et n'engendrent pas d'effet secondaire gastro-intestinal.

Contrairement à notre hypothèse initiale, une supplémentation en fibres solubles avant un repas n'a pas d'impact sur les GPP. Il convient donc d'explorer d'autres voies pour moduler les GPP. Il reste possible que les fibres aient des impacts positifs en dehors du métabolisme du glucose, comme par exemple sur le microbiote intestinal.

8.1 Absence de relation entre la vitamine D et les anomalies de tolérance au glucose

À notre connaissance, une seule étude avait analysé la relation entre la vitamine D et la tolérance au glucose en FK [16]. Dans cette étude des pays scandinaves, le degré d'insuffisance en vitamine D avait été identifié comme un facteur de risque au développement du DAFK [16]. Les résultats de notre étude diffèrent substantiellement de ceux de l'étude scandinave. Toutefois, des différences importantes au niveau de la méthodologie pourraient expliquer ces résultats divergents. Premièrement, dans le but de réduire les facteurs confondants, notre étude n'a inclus que des patients adultes sans diabète connu et donc sans traitement pharmacologique pour leur DAFK. Les Scandinaves ont quant à eux étudié une population plus hétérogène, soit des patients pédiatriques et adultes, avec et sans diabète connu [16]. Deuxièmement, la proportion de patient souffrant de déficience en vitamine D était largement inférieure dans notre échantillon, avec 42,1 % des patients ayant des taux optimaux de vitamine D (≥ 75 nmol/L), comparativement à seulement 16 % dans la cohorte scandinave. Troisièmement, nous avons utilisé le test recommandé pour dépister le DAFK; l'HGPO. Par contre, les Scandinaves ont aussi classés des patients comme étant diabétiques en se basant sur des valeurs de glycémies à jeun et d'HbA_{1c}, deux paramètres moins fiables en FK, contrairement aux autres types de diabète. Le fait d'utiliser ces deux paramètres ne respectent pas les lignes directrices des soins cliniques en FK de l'Association américaine du diabète [8]. L'HbA_{1c} et les glycémies à jeun peuvent être utilisées en FK pour contribuer à l'évaluation du contrôle glycémique, mais pas comme critères diagnostiques.

Pincikova et al. ont aussi observé une association positive entre l'HbA_{1c} et les niveaux de vitamine D < 30 nmol/L et < 50 nmol/L, mais pas pour les catégories supérieures de vitamine D [16]. Ainsi, la déficience en vitamine D serait plutôt un facteur de risque ou un marqueur de l'intolérance au glucose et non pas une relation de cause à effet, puisque la relation disparaît avec des taux sériques plus élevés. Dans notre échantillon, aucune association n'a été observée et cela pourrait s'expliquer par notre taux de vitamine D moyen élevé de $69,4 \pm 24,8$ nmol/L. Somme toute, notre étude suggère que la vitamine D ne semble pas jouer un rôle dans

l'intolérance au glucose ni dans le DAFK chez les patients adultes atteints de la FK. Ces résultats vont dans le même sens qu'une série d'études récentes (modèles animaux et études épidémiologiques humaines) qui suggèrent que la vitamine D serait un marqueur de sévérité de la maladie plutôt qu'une cause [15, 71].

Plusieurs études, principalement animales, ont démontré un rôle potentiel de la vitamine D dans le développement du diabète [13, 127, 128]. Concernant le diabète de type 1, la vitamine D pourrait être impliquée dans le système immunitaire [129] et certains modèles animaux suggèrent que la vitamine D réduirait l'incidence de ce type de diabète [127, 130]. D'autres groupes de recherches suggèrent que la vitamine D serait impliquée dans le diabète de type 2 en améliorant la sensibilité et la production d'insuline en protégeant les cellules bêtas pancréatiques de l'apoptose [13, 128, 130]. Ainsi, la vitamine D pourrait contribuer à diminuer l'incidence du diabète de type 2. Cependant, à ce jour les études de supplémentation dans les populations à risque par exemple, n'ont pas identifié de bénéfices sur la glycémie, la sécrétion d'insuline ni sur la sensibilité à l'insuline [131]. Toutefois, le DAFK est un type de diabète distinct du type 1 et 2. La cause principale du DAFK est une production d'insuline insuffisante. Puisque des hypothèses suggèrent que la vitamine D pourrait avoir un effet protecteur sur les cellules bêta, il aurait été possible d'observer des associations entre la vitamine D et la tolérance au glucose. Nos résultats suggèrent cependant que la vitamine D n'est pas un facteur de risque à l'intolérance au glucose étant donné l'absence de tout lien entre cette vitamine et les paramètres glucidiques. Il est toutefois possible que nous n'ayons pas observé d'association puisque le taux de déficience et d'insuffisance en vitamine D était trop bas dans notre cohorte. Nous ne pouvons donc pas affirmer que la vitamine D n'ait aucun effet positif sur le contrôle glucidique. En effet, il est possible que la vitamine D ait un impact bénéfique que lorsque les taux sériques sont grandement abaissés.

Malgré que nos données ne démontrent aucune relation entre les taux sériques de vitamine D et la tolérance au glucose, il demeure important d'atteindre des niveaux adéquats afin d'assurer une santé osseuse optimale [68]. Une déficience en vitamine D augmente les risques

de maladies osseuses. Cela est particulièrement important pour les individus souffrants de la FK puisqu'en plus du risque relié à l'ostéoporose et à la vitamine D, certains traitements peuvent majorer ce risque, comme par exemple le recours aux corticostéroïdes [68].

8.2 Absence d'impact de la supplémentation en fibres sur la GPP

Notre étude d'intervention est la première à notre connaissance à explorer les impacts d'une intervention nutritionnelle en FK qui cible les GPP. Bien que la supplémentation en fibres solubles n'ait jamais été étudiée en FK, celle-ci est une avenue thérapeutique qui a été le sujet d'études de plusieurs projets dans d'autres types de diabète. Nous avons observé une absence d'impact sur les GPP de deux doses différentes d'une supplémentation en fibres solubles contenant 5,1 g et 7,7 g de fibres solubles par rapport à un placebo. Cela est un résultat différent des études chez les patients diabétiques de type 2 et plusieurs questions peuvent se poser. Est-ce réellement une absence d'impact ou notre méthodologie, telle qu'elle était, qui ne nous permettait pas d'observer d'effet ? Avions-nous choisi le bon type de fibres ? Si oui, est-ce que les doses de fibres solubles étaient suffisantes ? Est-ce que le supplément de fibres a été administré au bon moment ? L'absence d'effet aigu rend peu probable mais pas impossible un effet chronique. Les anomalies présentes dans le tube digestif des patients atteints de la FK (mucus épais, différences de pH, enzymes pancréatiques exogènes, etc.) limitent-elles l'efficacité des fibres ? Ces questions méritent d'être explorées, mais nous ne pouvons pas y répondre avec les résultats actuels.

8.2.1 Type de fibres

Nous avons choisi d'utiliser les fibres solubles, visqueuses, formant un gel et non-fermentées pour notre étude d'intervention. Le choix de ce type de fibres et de la dose utilisée repose sur de multiples critères dont 1) la littérature disponible, 2) le moindre risque d'intolérance qu'avec d'autres fibres et 3) l'expérience clinique de la nutritionniste de la clinique de FK du CHUM. Nous pensions donc que ce type de fibres était la meilleure fibre afin d'atteindre nos objectifs de diminuer la GPP, mais il est possible qu'une autre fibre ait été plus appropriée.

Il était important pour nous d'avoir une fibre soluble visqueuse formant un gel puisque c'est ce gel qui permet de diminuer la GPP [17]. Le gel agit en ralentissant la vitesse de transit de l'intestin et ralentit du même coup l'absorption des nutriments, dont les glucides [17]. Ainsi, les fibres solubles visqueuses formant un gel ont été associées à un aplatissement des courbes glycémiques en diminuant le nombre de glycémies trop élevées et trop basses [17]. Pour ces raisons, le psyllium, une fibre soluble visqueuse formant un gel, représentait un choix logique pour notre étude d'intervention. Une étude réalisée en 2015 a démontré que la supplémentation de psyllium diminuait les hyperglycémies post-prandiales sans augmenter le risque d'hypoglycémie dans une population diabétique de type 2 et pré-diabétique [18]. Jenkins et al ont aussi démontré que seules les fibres visqueuses solubles diminuaient les GPP ainsi que la concentration d'insuline, ce que les fibres non visqueuses ne parvenaient pas à faire [19]. Sierra et al. ont obtenu une diminution de 12 % de la glycémie grâce à une supplémentation en psyllium sans toutefois diminuer la sécrétion d'insuline chez une population diabétique de type 2.

L'inuline a été un type de fibres envisagé, puisqu'elle n'est pas visqueuse et qu'elle a une consistance en bouche plus agréable et donc plus facilement acceptée par les patients. Notre choix final ne s'est toutefois pas arrêté sur l'inuline puisque nous croyions que la formation d'un gel (et donc une fibre visqueuse) était un aspect important afin de possiblement améliorer les GPP. De plus, l'inuline est une fibre fermentée et elle aurait pu engendrer des effets secondaires indésirables tels que la production de gaz, une sensation de ballonnements, des inconforts digestifs ainsi que des crampes abdominales [17, 121]. De plus, l'inuline n'a été associée à aucun effet bénéfique significatif à notre connaissance [17]. Nous ne pouvons pas exclure qu'un autre type de fibres que le psyllium aurait engendré des résultats différents.

Nous sommes toutefois confiants que nous avons utilisé le type de fibres qui avait le plus grand potentiel et à des doses ayant déjà démontré une efficacité tout en minimisant le risque d'effets secondaires digestifs dans d'autres groupes de patients afin de répondre à notre hypothèse.

8.2.2 Quantité

La décision pour le dosage des deux supplémentations en fibres s'est prise en se basant sur la littérature actuelle, mais puisqu'aucune donnée n'existe en FK, cela fut tout de même exploratoire. Notre population cible étant à plus grand risque de souffrir d'inconforts digestifs de par leur atteinte digestive en lien avec la FK et ses traitements, nous avons donc une contrainte de ne pas administrer une trop grande quantité de fibres. Nous avons aussi un deuxième défi, soit des besoins en fibres qui seraient théoriquement supérieurs à la population générale puisque leur apport calorique est plus élevé d'environ 150 % des apports en calories de la population générale [14]. Si nous nous basons sur la recommandation de consommer 14 g de fibres par 1000 calories ingérées [17], les patients atteints de la FK auraient des besoins en fibres de 150 % plus élevés que ceux de la population générale. Nous avons choisi d'utiliser comme première dose (5,1 g) la même qui a été utilisée dans une étude d'intervention chez les diabétiques de type 2 et qui avait permis de diminuer la glycémie à jeun et l'HbA_{1c} suite à une prise quotidienne durant huit semaines ($p < 0,05$) [114]. La deuxième dose (7,7 g) a été déterminée de façon expérimentale en multipliant la première dose par 1,5 ($1,5 \times 5,1$ g) pour tenir compte de la particularité en FK qui est que les patients consomment entre 1,5 à 2 fois plus de calories (et donc plus de glucides) que la population générale. Les études dans le diabète de type 2 utilisent des doses entre 3,5 et 14,5 g de fibres par jour [19, 132]. Il reste possible qu'une plus grande dose de fibres soit nécessaire afin d'atteindre notre objectif de diminuer la GPP chez les patients ayant une intolérance au glucose en FK.

8.2.3 Moment d'administration

Nous avons demandé aux participants de prendre le supplément de fibres cinq minutes avant la consommation du repas. Il est probable qu'un délai plus long entre la consommation de fibres et la consommation du repas ait été nécessaire afin que les fibres forment un gel fonctionnel pour ralentir l'absorption des glucides. De plus, il existe deux types d'études afin d'évaluer l'impact d'une supplémentation en fibres sur le contrôle glycémique;

- des études post-prandiales aiguës et
- une évaluation à long terme [17].

Nous avons choisi de débiter nos investigations avec une étude aiguë afin de déterminer une dose de fibres optimale qui avait un impact plus prononcé. Notre objectif futur était de poursuivre avec une étude à long terme en supplémentant les participants durant huit semaines avec la meilleure dose identifiée dans l'étape ultérieure. Cela nous aurait permis d'analyser l'impact d'une supplémentation à long terme dans des conditions de vie réelles et de la comparer avec la prise d'un placebo durant la même période. Nous n'avons malheureusement pas pu identifier une dose qui diminuait la GPP. Il est donc possible que le supplément de fibres doit être pris de façon quotidienne et régulière afin d'observer un impact positif sur le contrôle glycémique. Ainsi, la prise aiguë d'un supplément de fibres avant un repas n'aurait pas pu être suffisante pour induire un changement de la GPP. À ce stade il nous semble cependant prématuré de tenter une étude d'intervention chronique dans la mesure où l'étude aiguë est totalement négative.

Contrairement à la nôtre, une étude faite auprès d'individus sains (sans diabète ni FK) a réussi à démontrer un effet bénéfique de 14,5 g de fibres solubles visqueuses formant un gel (comme le psyllium) de façon aiguë sur la GPP [19]. La fibre utilisée dans leur étude était la gomme de guar. De plus, la quantité de fibres était supérieure aux nôtres. Le moment de la prise du supplément n'est pas clairement décrit, mais il semble que les fibres aient été prises durant le repas [19].

Une étude de Cicero et al. a comparé une supplémentation de 3,5 g de psyllium à une supplémentation de 3,5 g de gomme de guar (des doses inférieures à celles utilisées dans notre étude) vingt minutes avant la consommation des repas [132]. La supplémentation s'est toutefois fait sur une durée de six mois et non pas de façon aiguë, contrairement à notre intervention. Ainsi, la dose de fibres, le moment d'administration et la durée de la supplémentation étaient différents de notre étude. Le plus grand impact a été obtenu avec le

supplément de psyllium qui a diminué la glycémie à jeun de 1,3 mmol/L après 6 mois de supplémentation par rapport à 0,66 mmol/L avec la gomme de guar.

Une étude de Sierra et al. a comparé la prise de psyllium quatre fois par jour (avant le déjeuner, avant le dîner, avant la collation en après-midi et avant le souper) durant 6 semaines [20]. Ils ont obtenus une diminution de l'AUC de la glycémie durant un repas test de 12,2 % avec le psyllium. La glycémie 2 heures après la consommation du repas test a diminué de 1,78 mmol/L et à la mi-test (60 min post-prandial), la glycémie a diminué de 1,17 mmol/L (différences significatives pour ces deux valeurs). Toutefois, les auteurs ne décrivent pas spécifiquement le moment d'administration du supplément, mais ils ne disent seulement qu'il est pris « avant » le repas.

Anderson et al. ont observé le contrôle glycémique suite à une supplémentation en psyllium durant 8 semaines [112]. La dose était de 5,1 g, deux fois par jour, pris de 20 à 30 minutes avant le déjeuner et le souper. Le profil glycémique durant la journée a été diminué de 11,0 % ($P < 0,05$) et la GPP a été diminuée de 19,2 % ($P < 0,01$). Ziai et al. [114] ont effectué une étude d'intervention très semblable à celle-ci. La supplémentation était 5,1 g psyllium pris deux fois par jour de 20 à 30 minutes avant le déjeuner et le souper. La glycémie à jeun a diminué de 2,92 mmol/L à la fin de l'intervention ($P < 0,05$). Comme le démontre le tableau 22, les études d'intervention faites en diabète de type 2 sont assez hétérogènes et disparates. Il est ainsi difficile d'établir des recommandations et de prévoir le protocole idéal de supplémentation en fibres dans notre population qui n'a jamais été étudiée. Enfin, si une prise plus précoce du supplément de fibres avant le repas permettrait une meilleure efficacité, elle serait aussi probablement moins pratique ce qui pourrait nuire à l'adhésion à ce type de recommandation dans des conditions de vie réelle.

Tableau 22. Comparaison des études d'intervention de supplémentation en fibres solubles sur la GPP faites chez les patients diabétiques de type 2 ou prédiabétiques

Étude	Fibres utilisées	Doses de fibres	Moment d'administration	Durée de la supplémentation
La nôtre	Psyllium	5,1 g et 7,7g	5 minutes pré-prandial	1 journée
Jenkins et al. [19]	Gomme de guar	14,5 g (↑)	Au moment du repas (?)	1 journée
Cicero et al. [132]	Psyllium et gomme de guar	3,5 g deux fois par jour (↓)	20 minutes pré-prandial	6 mois
Sierra et al. [20]	Psyllium	3,5 g quatre fois par jour (↓avant le repas, mais ↑ au total)	« Avant » le repas	6 semaines
Anderson et al. [112]	Psyllium	5,1 g deux fois par jour (= avant le repas, mais ↑ au total)	20 à 30 minutes pré-prandial	8 semaines
Ziai et al. [114]	Psyllium	5,1 g deux fois par jour (= avant le repas, mais ↑ au total)	20 à 30 minutes pré-prandial	8 semaines

8.2.4 Mesures de sécurité de la supplémentation en fibres solubles

La plupart des études n'ont pas observé d'effet néfaste significatif, mais certains groupes ont rapporté que quelques participants ont eu des ballonnements suite à la prise de psyllium [112, 132]. Nous n'avons obtenu aucun effet secondaire relié à la consommation des suppléments de fibres. Les figures décrivant les effets secondaires sont jointes à l'annexe 2.

8.2.5 Spécificités de notre population cible

Il est possible aussi que cela ne soit pas une avenue thérapeutique fonctionnelle en FK et cela peu importe le type de fibres, la dose ou le moment dans la journée où le supplément est administré. Les gens ayant la FK, comme expliqué plus haut, ont une atteinte significative de leur système digestif. La muqueuse recouvrant la lumière intestinale est déshydratée et l'intestin peut être inflammatoire et fibrosé [6]. Le pH, étant plus acide dans le système digestif à cause de la mutation du CFTR, endommage aussi l'épithélium [6]. Le microbiote intestinal est lui aussi souvent perturbé [133, 134]. Ainsi, il est possible que les multiples anomalies du tube digestif des patients atteints de la FK soient trop importantes pour que les fibres aient un impact sur la GPP.

8.3 Forces et limites des projets

8.3.1 Projet 1

Notre étude présente plusieurs limites qui doivent être prises en considération. Premièrement, notre échantillon est très homogène, soit une population adulte majoritairement canadienne-française qui, comparativement à d'autres populations atteintes de la FK, est en meilleure santé avec un IMC et une fonction pulmonaire raisonnablement préservée. La prévalence de déficit sévère en vitamine D dans notre population est aussi plus faible que ce qui avait été rapporté antérieurement. Nos résultats devraient être confirmés chez une population pédiatrique et surtout dans un échantillon moins uniforme. De plus, la stratification en trois groupes de tolérance au glucose diminue la force statistique de notre étude. De plus grands groupes de tolérance au glucose seront nécessaires dans le futur. Finalement, la nature de notre étude, soit une analyse observationnelle transversale, ne nous permet pas de conclure sur des

relations de cause à effet. Des études prospectives sont nécessaires pour identifier le rôle potentiel de la vitamine D dans la progression de la maladie de la FK et dans l'évolution de la tolérance au glucose chez des patients adultes. Même si nos données sont négatives, nous ne pouvons totalement exclure un effet bénéfique d'un supplément en vitamine D sur la tolérance au glucose pour les patients atteints de la FK. Notre étude comporte aussi des forces. Le fait que nous ayons utilisé le moyen de dépistage recommandé en FK pour dépister le DAFK ajoute une profondeur à notre analyse. Exclure les patients avec un diabète connu nous permet aussi d'éliminer un facteur confondant tel que le traitement pharmacologique du diabète (amélioration de la glycémie) qui implique aussi un contact plus fréquent avec les professionnels de santé (discussions plus fréquentes sur les déficits, mesure plus fréquente des taux de vitamine D et rappels sur l'importance de l'adhésion au traitement). Finalement, une autre force de notre étude est d'avoir un échantillon plutôt grand pour ce type de pathologie, comprenant 178 participants à tous les stades de la maladie.

8.3.2 Projet 2

Nous sommes conscients que notre petit échantillon est une limite dans l'analyse des résultats. Nous avons initialement visé un échantillon de 22 participants et nous n'avons pu recruter que 14 participants. Il en manque ainsi huit. Nous avons toutefois eu de la difficulté à recruter puisque plusieurs personnes approchées jugeaient l'étude trop exigeante en temps consacré étant donné les trois visites nécessaires. Ne pouvant inclure uniquement les patients diabétiques sans traitement pharmacologique et les patients ayant une intolérance au glucose, nous étions limités dans le recrutement. Notre échantillon est aussi très homogène; une population adulte canadienne-française. Les forces de notre étude méritent toutefois d'être mentionnées. Le fait que notre étude en soit une d'intervention, randomisée contrôlée à double aveugle nous permet de diminuer les biais. L'étude d'intervention nous permet d'évaluer l'efficacité de la supplémentation et de faire des analyses de cause à effet. L'étude croisée nous permet aussi de comparer un patient à lui-même dans diverses situations (placebo, dose 1 vs dose 2) et cela ajoute de la force à nos résultats. Le test contrôle avec le placebo nous permet aussi de comparer les glycémies avec et sans traitement (supplémentation de fibres) et nous permet d'évaluer s'il y a un impact. De plus, nous avons aussi utilisé le moyen de

dépistage recommandé pour dépister le DAFK et les intolérances au glucose en FK, l'HGPO. Nous avons aussi pu exclure l'effet de l'insuline sur la GPP en retirant les patients ayant un DAFK traité pharmacologiquement. De plus, notre échantillon comprend des patients à tous les stades de la maladie avec des VEMS entre 33 et 107 %. Même si la taille de notre échantillon est faible, les résultats obtenus sont négatifs et il est peu probable qu'un échantillon plus large ait permis d'observer une différence.

CHAPITRE 9 : IMPLICATIONS CLINIQUES

Suite à ces deux projets, le message à retenir par les professionnels de la santé est que le DAFK est un diabète distinct des autres types de diabète et qu'il s'agit d'une comorbidité qui émerge rapidement pour laquelle beaucoup de recherches sont nécessaires afin de mieux la comprendre. Avec une moyenne de 40 à 50 % des adultes qui en sont atteints [7] et un 35 % supplémentaire qui souffrent d'intolérance au glucose (pré-diabète) [52], il est primordial de poursuivre les études dans ce domaine afin de mieux prévenir et traiter de façon simple et peu coûteuse cette comorbidité. Au delà des problèmes spécifiques reliés à l'hyperglycémie (rétinopathie, néphropathie, etc.), il existe une association entre la survenue du DAFK et une dégradation clinique, perte de poids et fonction pulmonaire, qui expose les patients en souffrant à un risque de mortalité accru [8]. Le traitement de la FK est complexe; il comprend un traitement pour le système respiratoire (médicaments et thérapie en physiothérapie) et un traitement de la malabsorption (supplémentation enzymatique, alimentation hypercalorique et supplémentation en vitamines). En moyenne, les patients consacrent plus de 14 heures par semaines pour les soins en lien avec la FK. Lorsque les patients apprennent un nouveau diagnostic du DAFK avec la possibilité de devoir débiter une insulinothérapie, cela peut engendrer une baisse de motivation et une résistance à poursuivre les traitements tels qu'ils sont recommandés [135]. Il est ainsi important de développer des stratégies simples que les patients accepteraient d'ajouter à leur routine quotidienne.

Puisque la vitamine D semble jouer un rôle tant pour la sécrétion d'insuline que pour son action dans les tissus [128] et que les patients atteints de la FK sont souvent déficitaires en vitamine D, nous avons exploré les relations entre la concentration plasmatique de vitamine D et la tolérance au glucose. Malheureusement, les niveaux optimaux de vitamine D ne sont pas associés à une meilleure tolérance au glucose chez les adultes en FK, mais cela n'implique pas qu'il n'y a aucun bénéfice à atteindre un niveau de vitamine D ≥ 75 nmol/L. Par exemple, cette vitamine est essentielle pour s'assurer d'une bonne santé osseuse. Une déficience en vitamine D a été associée à la maladie osseuse en FK telles qu'une faible densité minérale

osseuse, l'ostéopénie, l'ostéoporose et les fractures [107]. Nos résultats suggèrent que d'atteindre des concentrations optimales de vitamine D ne devrait pas contribuer à la prévention du DAFK chez les adultes.

Puisque la première anomalie observée avant la survenue du DAFK est une hyperglycémie postprandiale et que ces niveaux de glycémies sont associés à une moins bonne fonction pulmonaire [58], nous avons exploré une stratégie nutritionnelle pour la réduction des hyperglycémies postprandiales. Nous étions optimistes de développer une stratégie de traitement des hyperglycémies post-prandiales avec un supplément de fibres consommé avant un repas. Malheureusement, aucun bénéfice sur le contrôle glycémique n'a été observé. Il nous est donc impossible de recommander cette avenue thérapeutique nutritionnelle, mais nous ne pouvons pas non plus l'exclure complètement. Il est possible qu'une supplémentation de fibres, administrée de façon différente (type de fibres, quantité et moment d'administration) puisse diminuer la GPP. Si un nutritionniste aimerait tester cette approche chez un patient, les outils technologiques actuels permettent d'analyser la réponse individuelle d'un patient. Par exemple, on pourrait proposer à un patient diabétique ou prédiabétique de porter un lecteur de glycémie en continu et de tester la prise de supplément de fibres avec quelques repas et d'observer si ses GPP sont plus optimales. Si le professionnel décide avec le patient d'utiliser des doses de fibres supérieures à celles utilisées dans le cadre de notre projet, il doit toutefois s'assurer de l'absence de symptômes digestifs et que cela n'altère pas la sensation de faim et ne diminue pas les apports caloriques. Par contre, si un patient n'est pas enclin à essayer un supplément de fibres avant un repas, cette avenue ne devrait pas être mise de l'avant par le nutritionniste, car il est fort probable que cela ne permette pas de diminuer les excursions glycémiques. L'utilisation de l'insuline en combinaison avec le calcul de glucides ainsi que l'activité physique sont donc actuellement les avenues thérapeutiques recommandées pour réduire les hyperglycémies postprandiales. Il demeure possible que les fibres aient d'autres avantages pour les patients atteints de la FK, par exemple leur utilisation chronique pourrait avoir un impact favorable sur le microbiote intestinal.

CHAPITRE 10 : PERSPECTIVE DE RECHERCHE

Puisque le DAFK est maintenant reconnu comme une comorbidité grandissante qui affecte la santé et la qualité de vie des gens atteints la FK, il est primordial d'étudier les facteurs de risque et les avenues thérapeutiques possibles. À notre connaissance une seule étude a travaillé sur la relation entre la vitamine D et la tolérance au glucose. Notre étude observationnelle transversale a bien démontré l'absence d'association entre les taux sériques de vitamine D et la tolérance au glucose dans notre cohorte d'adultes atteints de la FK. Afin de mieux comprendre les relations de cause à effet entre la vitamine D et l'évolution de la maladie de la FK, nous avons procédé à des analyses prospectives sur une durée de suivi de cinq années grâce aux données de la cohorte MCFC. Cette étude a pu être possible suite à l'implantation d'un protocole de supplémentation en vitamine D à la clinique de FK du CHUM grâce à la nutritionniste de l'équipe, Marjolaine Mailhot. Nous avons ainsi pu comparer les paramètres cliniques de l'évolution de la maladie durant cinq ans. Les résultats démontrent une absence d'implication de la vitamine D dans l'évolution de la fonction pulmonaire, de l'état nutritionnel, dans la survenue des surinfections pulmonaires et dans le développement d'intolérance au glucose. Les résultats de cette analyse sont le sujet d'un article et ce dernier a été soumis en février et est présentement en révision dans le journal *Clinical Nutrition*. Dans le futur, nous aimerions aussi évaluer les relations entre les taux sériques de la vitamine D et la santé osseuse de nos patients. Dans ce domaine, le rôle de la vitamine D est bien établi, mais l'impact d'une bonne supplémentation sur la santé osseuse des patients atteints de la FK demeure à être établi. L'impact de d'autres vitamines liposolubles devra aussi être étudié. Un étudiant au doctorat de notre laboratoire aura bientôt la chance d'analyser la relation entre les taux sériques de vitamine K et la tolérance au glucose dans notre cohorte MCFC grâce à la collaboration du Dr Guylaine Ferland. En effet, il est possible que la supplémentation en vitamine K ait un effet positif sur la sensibilité à l'insuline, sur la tolérance au glucose et sur le risque de développer le diabète de type 2 [136]. Ces données permettront de développer de nouvelles connaissances par rapport aux facteurs de risque possibles du DAFK et elles pourraient contribuer à la création d'avenues thérapeutiques. Dans le cadre d'une collaboration internationale avec la France, notre équipe travaille à mieux caractériser les relations entre une

part les hyperglycémies (quantité et durée des hyperglycémies) ainsi que l'hypo-insulinémie qui explique en grande partie les hyperglycémies et d'autre part, le statut clinique des patients (poids et fonction pulmonaire).

De plus, un étudiant au doctorat travaille actuellement à développer la suite du projet SOFI avec l'équipe de recherche du laboratoire des maladies métaboliques. Ce nouveau projet visera aussi l'amélioration du contrôle glycémique post-prandial, mais une nouvelle approche thérapeutique sera testée. Lors d'une visite d'intervention avec le placebo, un participant n'avait pas bien compris la consigne de se présenter à jeun et il pensait avoir le droit de boire des boissons sucrées. Nous avons donc débuté le test alors que le patient avait bu environ 200 ml de boissons gazeuse *Coke* environ une heure avant la consommation du déjeuner (17,5 g de glucides). Nous avons toutefois poursuivi le test pour compléter les quatre heures post-prandiales du déjeuner et nous lui avons demandé de revenir pour reprendre ce test une seconde fois, mais à jeun. Étrangement, nous avons observé un profil glycémique beaucoup plus bas après la consommation de glucides (boisson gazeuse *Coke*) avant le début du test. La courbe bleue de la figure 9 illustre bien la réduction de la GPP avec la prise de glucides pré-test.

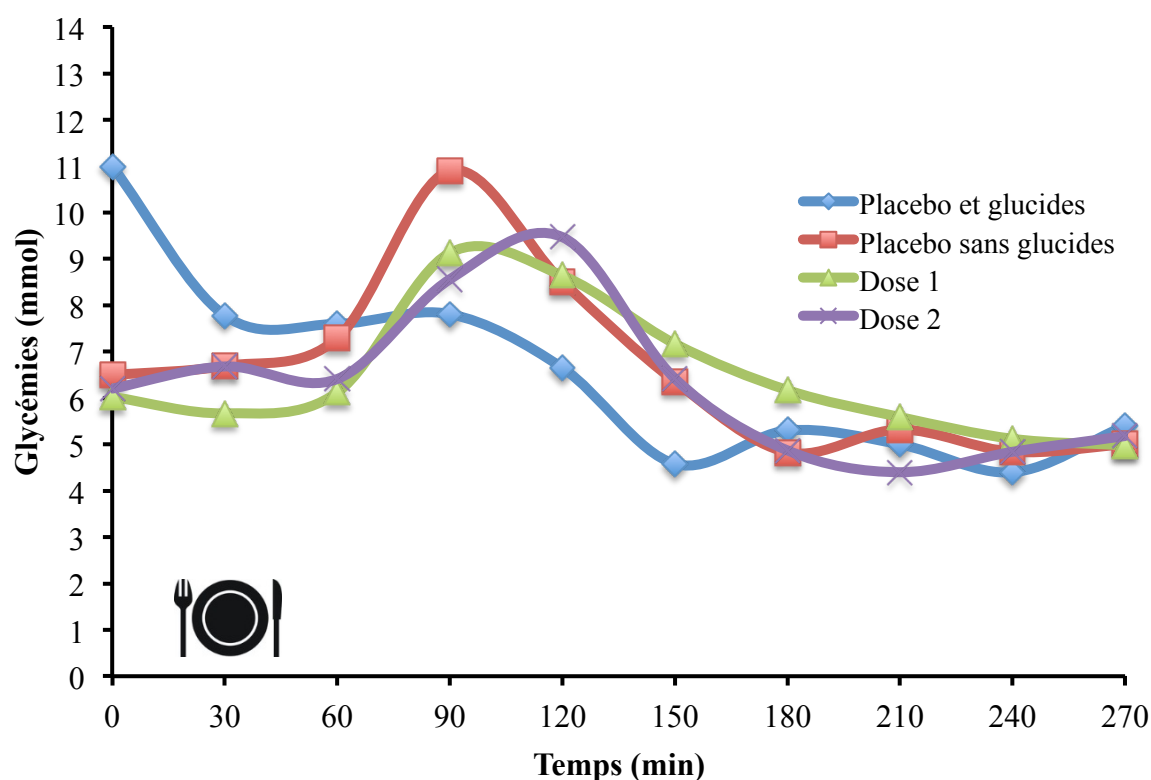



Figure 9 : Comparaison des glycémies du participant SOFI-13 durant les trois visites de test et le test non-adéquat (consommation de glucides avant le début du test)

( : Moment de la consommation du repas)

Peu d'études ont été faites à ce sujet, mais il est possible que la cellule bêta aie une certaine « mémoire » [137, 138]. On décrit la mémoire de la cellule bêta par le fait que la réponse à un repas serait augmentée par une exposition précédente de glucose. La sécrétion d'insuline serait plus grande lors d'un deuxième apport glucidique. Ainsi, si deux doses de glucides sont prises à deux moments différents, la consommation de la deuxième dose engendrerait une plus grande sécrétion d'insuline et un meilleur profil glycémique [139]. Cela pourrait expliquer pourquoi la GPP du sujet #13 était plus basse après avoir pris une petite quantité de glucides au déjeuner comparativement à ses autres tests à jeun. Cela expliquerait aussi pourquoi dans notre étude SOFI, les excursions glycémiques aux dîners sont toutes plus belles que celles des déjeuners. Ainsi, pour la suite de SOFI, nous aimerions tester l'impact d'une petite quantité de

glucides prise avant la consommation du repas pour déjà exposer le pancréas à une glycémie qui augmente et que le pancréas débute déjà sa production et sa sécrétion d'insuline. Ainsi, lorsque le patient consommera le déjeuner, nous pensons que le pancréas ayant déjà débuté la production d'insuline, les participants auront des glycémies moins prononcées. Puisque la première phase de sécrétion d'insuline est celle étant la plus problématique en FK (0 à 30 minutes post-prandiales) [51], le fait d'induire une production et une sécrétion d'insuline plus tôt avec un « bolus » de glucides pré-déjeuner pourrait contribuer à améliorer la première phase de sécrétion d'insuline. Cela est toutefois une étude d'intervention exploratoire puisqu'aucune étude de ce type n'a jamais été testée, en FK comme chez la population atteinte de d'autres types de diabète.

Conclusion

En conclusion, l'identification de facteurs de risque en FK qui exposent les patients à un risque accru de détérioration clinique accélérée (fonction pulmonaire et état nutritionnel) est essentielle. Le DAFK est une complication majeure en FK et il demeure primordial de poursuivre les études sur sa prévention et sur son traitement. Le présent mémoire avait pour objectif d'étudier certaines avenues nutritionnelles afin de possiblement prévenir et traiter le DAFK ainsi que les intolérances au glucose chez les patients adultes. La vitamine D a été suspectée d'avoir un rôle important dans le DAFK. Toutefois, n'ayant pas observé d'association entre les niveaux sériques de vitamine D et les paramètres glucidiques dans notre échantillon, nos résultats ne supportent pas cette hypothèse. Il demeure toutefois important en FK d'atteindre les niveaux recommandés de vitamine D (≥ 75 nmol/L) avec une supplémentation adéquate afin d'obtenir une santé osseuse optimale.

De plus, nous n'avons pas observé de bénéfice à la supplémentation en fibres solubles avant un repas sur les GPP. Il est possible que le type de fibres, la quantité de fibres administrées et/ou le moment de la consommation de la supplémentation n'aient pas été optimaux et ont malheureusement mené à ces résultats négatifs. Il est aussi possible que la supplémentation en fibres ne soit simplement pas une avenue thérapeutique avantageuse chez notre population cible. Par exemple, il est possible que les fibres aient un impact plus modeste pour les patients atteints de la FK que pour ce qui a été observé dans de nombreux autres groupes de patients compte tenu des anomalies importantes du mucus digestif et du microbiote associés à la FK et à son traitement. Nous croyons toutefois que la nutrition a un rôle important dans le traitement du DAFK et c'est pourquoi nous développons actuellement une nouvelle étude d'intervention chez des patients adultes ayant la FK et une intolérance au glucose. Celle-ci évaluera l'impact d'une consommation d'une petite quantité de glucides concentrés quelques minutes avant la prise du déjeuner.

La recherche sur la prévention, les facteurs de risque et le traitement du DAFK demeure nécessaire. Les projets futurs de notre laboratoire permettront d'investiguer de nouvelles approches nutritionnelles et ils permettront d'émettre de nouvelles recommandations plus appropriées à la FK et à ses particularités puisque le système digestif en entier est altéré.

Bibliographie

1. Cystic Fibrosis Canada. *What is Cystic Fibrosis*. About CF 2018; Available from: <http://www.cysticfibrosis.ca/about-cf>.
2. Cystic Fibrosis Foundation. *Types of CFTR Mutations*. 2017; Available from: <https://www.cff.org/What-is-CF/Genetics/Types-of-CFTR-Mutations/>.
3. Berkebile, A.R. and P.B. McCray, Jr., *Effects of airway surface liquid pH on host defense in cystic fibrosis*. Int J Biochem Cell Biol, 2014. **52**: p. 124-9.
4. Cystic Fibrosis Canada, *2015 Annual Report*, in *The Canadian Cystic Fibrosis Registry*. 2017.
5. Stenbit, A.E. and P.A. Flume, *Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis*. Curr Opin Pulm Med, 2011. **17**(6): p. 442-7.
6. Li, L. and S. Somerset, *Digestive system dysfunction in cystic fibrosis: challenges for nutrition therapy*. Dig Liver Dis, 2014. **46**(10): p. 865-74.
7. Barrio, R., *Management of endocrine disease: Cystic fibrosis-related diabetes: novel pathogenic insights opening new therapeutic avenues*. Eur J Endocrinol, 2015. **172**(4): p. R131-41.
8. Moran, A., et al., *Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society*. Diabetes Care, 2010. **33**(12): p. 2697-708.
9. Hillman, M., et al., *Reduced levels of active GLP-1 in patients with cystic fibrosis with and without diabetes mellitus*. J Cyst Fibros, 2012. **11**(2): p. 144-9.
10. Boudreau, V., et al., *Variation of glucose tolerance in adult patients with cystic fibrosis: What is the potential contribution of insulin sensitivity?* J Cyst Fibros, 2016. **15**(6): p. 839-845.
11. Kuo, P., et al., *Gastric emptying, incretin hormone secretion, and postprandial glycemia in cystic fibrosis--effects of pancreatic enzyme supplementation*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(5): p. E851-5.

12. Khazai, N.B., et al., *Treatment and prevention of vitamin D insufficiency in cystic fibrosis patients: comparative efficacy of ergocalciferol, cholecalciferol, and UV light*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(6): p. 2037-43.
13. Mauss, D., et al., *Association of vitamin D levels with type 2 diabetes in older working adults*. Int J Med Sci, 2015. **12**(5): p. 362-8.
14. Ross, C.A., et al., *Modern Nutrition in Health and Disease*. Eleventh ed, ed. W.K.L.W.W. Health. 2014.
15. Autier, P., et al., *Vitamin D status and ill health: a systematic review*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014. **2**(1): p. 76-89.
16. Pincikova, T., et al., *Vitamin D deficiency as a risk factor for cystic fibrosis-related diabetes in the Scandinavian Cystic Fibrosis Nutritional Study*. Diabetologia, 2011. **54**(12): p. 3007-15.
17. McRorie, J.W., Jr., *Evidence-Based Approach to Fiber Supplements and Clinically Meaningful Health Benefits, Part 1: What to Look for and How to Recommend an Effective Fiber Therapy*. Nutr Today, 2015. **50**(2): p. 82-89.
18. Gibb, R.D., et al., *Psyllium fiber improves glycemic control proportional to loss of glycemic control: a meta-analysis of data in euglycemic subjects, patients at risk of type 2 diabetes mellitus, and patients being treated for type 2 diabetes mellitus*. Am J Clin Nutr, 2015. **102**(6): p. 1604-14.
19. Jenkins, D.J., et al., *Dietary fibres, fibre analogues, and glucose tolerance: importance of viscosity*. Br Med J, 1978. **1**(6124): p. 1392-4.
20. Sierra, M., et al., *Therapeutic effects of psyllium in type 2 diabetic patients*. Eur J Clin Nutr, 2002. **56**(9): p. 830-42.
21. La Presse Canadienne, *Québec ajoutera la fibrose kystique au dépistage néonatal*, in *La Presse*. 2017.
22. World Health Organisation, et al., *The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis*. 2004: Genoa, Italy.
23. Southern, K., et al., *A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe*. Journal of Cystic Fibrosis, 2007. **6**: p. 57-65.
24. Farrell, P.M., et al., *Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation*. J Pediatr, 2017. **181S**: p. S4-S15 e1.

25. Kerem, B., J. Rommens, and J. Buchanan, *Identification of the cystic fibrosis gene : genetic analysis*. Science, 1989. **245**: p. 1073-1080.
26. Education Steering Group. *About CF*. 2018; Available from: <http://www.cftr.info/about-cf/genetics-and-cell-biology-of-cftr/cftr-function-and-regulation/>.
27. Education Steering Group. *Function of CFTR throughout the body*. 2018; Available from: <http://www.cftr.info/about-cf/genetics-and-cell-biology-of-cftr/cftr-function-and-regulation/>.
28. Education Steering Group. *Classification of CFTR mutations*. 2018; Available from: <http://www.cftr.info/about-cf/cftr-mutations/the-six-classes-of-cftr-defects/>.
29. Cystic Fibrosis Foundation, *CFTR Mutation Classes*, Cystic Fibrosis Foundation, Editor. 2017.
30. Education Steering Group. *Overview of common CFTR mutations*. 2018; Available from: <http://www.cftr.info/about-cf/cftr-mutations/cftr-epidemiology/>.
31. Education Steering Group. *The correlation between CFTR mutations and disease severity*. 2018; Available from: <http://www.cftr.info/about-cf/cftr-mutations/the-correlation-between-cftr-mutations-and-disease-severity/>.
32. Hudock, K.M. and J.P. Clancy, *An update on new and emerging therapies for cystic fibrosis*. Expert Opin Emerg Drugs, 2017. **22**(4): p. 331-346.
33. Cystic Fibrosis Foundation, *Cystic fibrosis foundation patient registry: 2015 annual data report.*, M. Bethesda, Editor. 2016.
34. Rubin, B.K., *Cystic Fibrosis 2017-The Year in Review*. Respir Care, 2018. **63**(2): p. 238-241.
35. de Boer, K., et al., *Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis*. Thorax, 2011. **66**(8): p. 680-5.
36. Castellani, C. and B.M. Assael, *Cystic fibrosis: a clinical view*. Cell Mol Life Sci, 2017. **74**(1): p. 129-140.
37. Cystic Fibrosis Foundation, *Adult Guide to Cystic Fibrosis*, Cystic Fibrosis Foundation, Editor. 2017. p. 215.
38. Turck, D., et al., *ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis*. Clin Nutr, 2016. **35**(3): p. 557-77.

39. Working Party of the Australasian Pancreatic, C., et al., *Summary and recommendations from the Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency*. Pancreatology, 2016. **16**(2): p. 164-80.
40. Munck, A., et al., *International prospective study of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis: Associated factors and outcome*. J Cyst Fibros, 2016. **15**(4): p. 531-9.
41. Rodriguez Hortal, M.C., et al., *Experience of using non-invasive ventilation as an adjunct to airway clearance techniques in adults with cystic fibrosis-A qualitative study*. Physiother Theory Pract, 2018. **34**(4): p. 264-275.
42. Radtke, T., et al., *Physical exercise training for cystic fibrosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **11**: p. CD002768.
43. Beaudoin, N., et al., *Combined Exercise Training Improves Glycemic Control in Adult with Cystic Fibrosis*. Med Sci Sports Exerc, 2017. **49**(2): p. 231-237.
44. Guimbellot, J., J. Sharma, and S.M. Rowe, *Toward inclusive therapy with CFTR modulators: Progress and challenges*. Pediatr Pulmonol, 2017. **52**(S48): p. S4-S14.
45. Ramsey, B.W., et al., *A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation*. N Engl J Med, 2011. **365**(18): p. 1663-72.
46. Wainwright, C.E., et al., *Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR*. N Engl J Med, 2015. **373**(3): p. 220-31.
47. Cystic Fibrosis Canada. *Quebecers with Cystic Fibrosis Denied Access to Medication than Substantially Improves their Life*. 2017; Available from: [Mémoire de maîtrise_09042018.docx](#).
48. Rehman, A., N.U. Baloch, and I.A. Janahi, *Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR*. N Engl J Med, 2015. **373**(18): p. 1783.
49. Costa, M., et al., *Diabetes: a major co-morbidity of cystic fibrosis*. Diabetes Metab, 2005. **31**(3 Pt 1): p. 221-32.
50. Moheet, A. and A. Moran, *CF-related diabetes: Containing the metabolic miscreant of cystic fibrosis*. Pediatr Pulmonol, 2017. **52**(S48): p. S37-S43.
51. Coriati, A., et al., *Impact of sex on insulin secretion in cystic fibrosis*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(5): p. 1767-73.

52. O'Shea, D. and J. O'Connell, *Cystic fibrosis related diabetes*. Curr Diab Rep, 2014. **14**(8): p. 511.
53. Yi, Y., et al., *Abnormal Glucose Tolerance in Infants and Young Children with Cystic Fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2016. **194**(8): p. 974-980.
54. Hameed, S., et al., *Early glucose abnormalities in cystic fibrosis are preceded by poor weight gain*. Diabetes Care, 2010. **33**(2): p. 221-6.
55. Lanng, S., et al., *Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis*. Eur J Pediatr, 1992. **151**(9): p. 684-7.
56. Hameed, S., A. Jaffe, and C.F. Verge, *Advances in the detection and management of cystic fibrosis related diabetes*. Curr Opin Pediatr, 2015. **27**(4): p. 525-33.
57. Brodsky, J., et al., *Elevation of 1-hour plasma glucose during oral glucose tolerance testing is associated with worse pulmonary function in cystic fibrosis*. Diabetes Care, 2011. **34**(2): p. 292-5.
58. Coriati, A., et al., *Characterization of patients with cystic fibrosis presenting an indeterminate glucose tolerance (INDET)*. J Cyst Fibros, 2016. **15**(1): p. 127-32.
59. Siwamogsatham, O., J.A. Alvarez, and V. Tangpricha, *Diagnosis and treatment of endocrine comorbidities in patients with cystic fibrosis*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2014. **21**(5): p. 422-9.
60. Mohan, K., et al., *Long-term effect of insulin treatment in cystic fibrosis-related diabetes*. Respiration, 2008. **76**(2): p. 181-6.
61. Nousia-Arvanitakis, S., A. Galli-Tsinopoulou, and M. Karamouzis, *Insulin improves clinical status of patients with cystic-fibrosis-related diabetes mellitus*. Acta Paediatr, 2001. **90**(5): p. 515-9.
62. Ballmann, M., et al., *Repaglinide versus insulin for newly diagnosed diabetes in patients with cystic fibrosis: a multicentre, open-label, randomised trial*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018. **6**(2): p. 114-121.
63. Yoon, J.C., *Evolving Mechanistic Views and Emerging Therapeutic Strategies for Cystic Fibrosis-Related Diabetes*. J Endocr Soc, 2017. **1**(11): p. 1386-1400.
64. Institute of Medicine of the National Academies, *Les apports nutritionnels de référence*. 2006, Washington DC: The National Academies Press. 543.

65. Norman, A.W., *From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health*. Am J Clin Nutr, 2008. **88**(2): p. 491S-499S.
66. Association canadienne de santé publique. *Les vitamines et les minéraux*. Available from: <https://www.cpha.ca/fr/les-vitamines-et-les-mineraux>.
67. Gouvernement du Canada. *La vitamine D et le calcium : Révision des Apports nutritionnels de référence*. 2012; Available from: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/aliments-nutrition/saine-alimentation/vitamines-mineraux/vitamine-calcium-revision-apports-nutritionnels-reference.html>.
68. Herscovitch, K., N. Dauletbaev, and L.C. Lands, *Vitamin D as an anti-microbial and anti-inflammatory therapy for Cystic Fibrosis*. Paediatr Respir Rev, 2014. **15**(2): p. 154-62.
69. Urry, Z., et al., *Ligation of TLR9 induced on human IL-10-secreting Tregs by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 abrogates regulatory function*. J Clin Invest, 2009. **119**(2): p. 387-98.
70. Korf, H., et al., *1,25-Dihydroxyvitamin D3 curtails the inflammatory and T cell stimulatory capacity of macrophages through an IL-10-dependent mechanism*. Immunobiology, 2012. **217**(12): p. 1292-300.
71. Rejnmark, L., et al., *Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data*. PLoS One, 2017. **12**(7): p. e0180512.
72. Laaksi, I., et al., *An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men*. Am J Clin Nutr, 2007. **86**(3): p. 714-7.
73. Liu, P.T., et al., *Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response*. Science, 2006. **311**(5768): p. 1770-3.
74. Lucas, R.M., et al., *Vitamin D and immunity*. F1000Prime Rep, 2014. **6**: p. 118.
75. Ginde, A.A., J.M. Mansbach, and C.A. Camargo, Jr., *Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. Arch Intern Med, 2009. **169**(4): p. 384-90.

76. Sabetta, J.R., et al., *Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults*. PLoS One, 2010. **5**(6): p. e11088.
77. Science, M., et al., *Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of upper respiratory tract infection in children and adolescents*. Clin Infect Dis, 2013. **57**(3): p. 392-7.
78. Berry, D.J., et al., *Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults*. Br J Nutr, 2011. **106**(9): p. 1433-40.
79. Charan, J., et al., *Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis*. J Pharmacol Pharmacother, 2012. **3**(4): p. 300-3.
80. Bergman, P., et al., *Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. PLoS One, 2013. **8**(6): p. e65835.
81. Martineau, A.R., et al., *Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data*. BMJ, 2017. **356**: p. i6583.
82. Mao, S. and S. Huang, *Vitamin D supplementation and risk of respiratory tract infections: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Scand J Infect Dis, 2013. **45**(9): p. 696-702.
83. Vuichard Gysin, D., et al., *Effect of Vitamin D3 Supplementation on Respiratory Tract Infections in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. PLoS One, 2016. **11**(9): p. e0162996.
84. Black, P.N. and R. Scragg, *Relationship between serum 25-hydroxyvitamin d and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey*. Chest, 2005. **128**(6): p. 3792-8.
85. Zosky, G.R., et al., *Vitamin D deficiency causes deficits in lung function and alters lung structure*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. **183**(10): p. 1336-43.
86. McCauley, L.A., et al., *Vitamin D deficiency is associated with pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis*. Ann Am Thorac Soc, 2014. **11**(2): p. 198-204.
87. Sexauer, W.P., et al., *Vitamin D deficiency is associated with pulmonary dysfunction in cystic fibrosis*. J Cyst Fibros, 2015. **14**(4): p. 497-506.

88. Pincikova, T., et al., *Inverse relation between vitamin D and serum total immunoglobulin G in the Scandinavian Cystic Fibrosis Nutritional Study*. Eur J Clin Nutr, 2011. **65**(1): p. 102-9.
89. Pincikova, T., et al., *Clinical impact of vitamin D treatment in cystic fibrosis: a pilot randomized, controlled trial*. Eur J Clin Nutr, 2017. **71**(2): p. 203-205.
90. Statistiques Canada. *Niveaux de vitamine D chez les Canadiens 2007 à 2009*. 2015; Available from: <http://www.statcan.gc.ca/pub/82-625-x/2010001/article/11137-fra.htm>.
91. Hansen, T.H., et al., *Bone turnover, calcium homeostasis, and vitamin D status in Danish vegans*. Eur J Clin Nutr, 2018.
92. Tangpricha, V., et al., *An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(4): p. 1082-93.
93. Tripkovic, L., et al., *Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis*. Am J Clin Nutr, 2012. **95**(6): p. 1357-64.
94. Corey, M., et al., *A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto*. J Clin Epidemiol, 1988. **41**(6): p. 583-91.
95. Hauschild, D.B., et al., *Nutrition Status Parameters and Hydration Status by Bioelectrical Impedance Vector Analysis Were Associated With Lung Function Impairment in Children and Adolescents With Cystic Fibrosis*. Nutr Clin Pract, 2016. **31**(3): p. 378-86.
96. Gaskin, K.J., *Nutritional care in children with cystic fibrosis: are our patients becoming better?* Eur J Clin Nutr, 2013. **67**(5): p. 558-64.
97. Stallings, V.A., et al., *Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review*. J Am Diet Assoc, 2008. **108**(5): p. 832-9.
98. Engelen, M.P., G. Com, and N.E. Deutz, *Protein is an important but undervalued macronutrient in the nutritional care of patients with cystic fibrosis*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2014. **17**(6): p. 515-20.

99. Oliver, C. and H. Watson, *Omega-3 fatty acids for cystic fibrosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2016(1): p. CD002201.
100. Hollander, F.M., N.M. de Roos, and H.G.M. Heijerman, *The optimal approach to nutrition and cystic fibrosis: latest evidence and recommendations*. Curr Opin Pulm Med, 2017. **23**(6): p. 556-561.
101. Haworth, C.S., et al., *Randomised double blind placebo controlled trial investigating the effect of calcium and vitamin D supplementation on bone mineral density and bone metabolism in adult patients with cystic fibrosis*. J Cyst Fibros, 2004. **3**(4): p. 233-6.
102. Ferguson, J.H. and A.B. Chang, *Vitamin D supplementation for cystic fibrosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(5): p. CD007298.
103. Hanley, D.A., et al., *Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada*. CMAJ, 2010. **182**(12): p. E610-8.
104. Rovner, A.J., et al., *Vitamin D insufficiency in children, adolescents, and young adults with cystic fibrosis despite routine oral supplementation*. Am J Clin Nutr, 2007. **86**(6): p. 1694-9.
105. Gronowitz, E., et al., *Ultraviolet B radiation improves serum levels of vitamin D in patients with cystic fibrosis*. Acta Paediatr, 2005. **94**: p. 547-552.
106. Chandra, P., et al., *Treatment of vitamin D deficiency with UV light in patients with malabsorption syndromes: a case series*. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2007. **23**: p. 179-185.
107. Coriati, A., et al., *Vitamin D3 supplementation among adult patients with cystic fibrosis*. Clin Nutr, 2017. **36**(6): p. 1580-1585.
108. Somaraju, U.R. and A. Solis-Moya, *Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **11**: p. CD008227.
109. Ziai, S., et al., *Glucose Fluctuations are Not Modulated by the Proportion of Calories from Macronutrients or Spontaneous Total Energy Expenditure in Adults with Cystic Fibrosis*. Can J Diabetes, 2016. **40**(5): p. 389-392.
110. Perano, S.J., et al., *Pancreatic enzyme supplementation improves the incretin hormone response and attenuates postprandial glycemia in adolescents with cystic fibrosis: a randomized crossover trial*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(7): p. 2486-93.

111. Pastors, J.G., et al., *Psyllium fiber reduces rise in postprandial glucose and insulin concentrations in patients with non-insulin-dependent diabetes*. Am J Clin Nutr, 1991. **53**(6): p. 1431-5.
112. Anderson, J.W., et al., *Effects of psyllium on glucose and serum lipid responses in men with type 2 diabetes and hypercholesterolemia*. Am J Clin Nutr, 1999. **70**(4): p. 466-73.
113. Dall'Alba, V., et al., *Improvement of the metabolic syndrome profile by soluble fibre - guar gum - in patients with type 2 diabetes: a randomised clinical trial*. Br J Nutr, 2013. **110**(9): p. 1601-10.
114. Ziai, S.A., et al., *Psyllium decreased serum glucose and glycosylated hemoglobin significantly in diabetic outpatients*. J Ethnopharmacol, 2005. **102**(2): p. 202-7.
115. Rodriguez-Moran, M., F. Guerrero-Romero, and G. Lazcano-Burciaga, *Lipid- and glucose-lowering efficacy of Plantago Psyllium in type II diabetes*. J Diabetes Complications, 1998. **12**(5): p. 273-8.
116. Young, R.P., R.J. Hopkins, and B. Marsland, *The Gut-Liver-Lung Axis. Modulation of the Innate Immune Response and Its Possible Role in Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Am J Respir Cell Mol Biol, 2016. **54**(2): p. 161-9.
117. Xie, L.M., et al., *Effects of fermentable dietary fiber supplementation on oxidative and inflammatory status in hemodialysis patients*. Int J Clin Exp Med, 2015. **8**(1): p. 1363-9.
118. Simpson, H.L. and B.J. Campbell, *Review article: dietary fibre-microbiota interactions*. Aliment Pharmacol Ther, 2015. **42**(2): p. 158-79.
119. Bernaud, F.S., et al., *Fiber intake and inflammation in type 1 diabetes*. Diabetol Metab Syndr, 2014. **6**: p. 66.
120. Hajihashemi, P., et al., *Whole-grain intake favorably affects markers of systemic inflammation in obese children: a randomized controlled crossover clinical trial*. Mol Nutr Food Res, 2014. **58**(6): p. 1301-8.
121. McRorie, J.W., Jr., *Evidence-Based Approach to Fiber Supplements and Clinically Meaningful Health Benefits, Part 2: What to Look for and How to Recommend an Effective Fiber Therapy*. Nutr Today, 2015. **50**(2): p. 90-97.

122. Coriati, A., et al., *Relationship between vitamin D levels and glucose tolerance in an adult population with cystic fibrosis*. Diabetes Metab, 2016. **42**(2): p. 135-8.
123. Lehoux Dubois, C., et al., *Association between glucose intolerance and bacterial colonisation in an adult population with cystic fibrosis, emergence of Stenotrophomonas maltophilia*. J Cyst Fibros, 2017. **16**(3): p. 418-424.
124. Stumvoll, M., et al., *Oral glucose tolerance test indexes for insulin sensitivity and secretion based on various availabilities of sampling times*. Diabetes Care, 2001. **24**(4): p. 796-7.
125. Boden, G., X. Chen, and J.L. Urbain, *Evidence for a circadian rhythm of insulin sensitivity in patients with NIDDM caused by cyclic changes in hepatic glucose production*. Diabetes, 1996. **45**(8): p. 1044-50.
126. Sheikh, S., et al., *Reduced beta-Cell Secretory Capacity in Pancreatic-Insufficient, but Not Pancreatic-Sufficient, Cystic Fibrosis Despite Normal Glucose Tolerance*. Diabetes, 2017. **66**(1): p. 134-144.
127. Takiishi, T., et al., *Dietary supplementation with high doses of regular vitamin D3 safely reduces diabetes incidence in NOD mice when given early and long term*. Diabetes, 2014. **63**(6): p. 2026-36.
128. Mathieu, C., *Vitamin D and diabetes: Where do we stand?* Diabetes Res Clin Pract, 2015. **108**(2): p. 201-209.
129. Baeke, F., et al., *Vitamin D: modulator of the immune system*. Curr Opin Pharmacol, 2010. **10**(4): p. 482-96.
130. Mathieu, C., et al., *Vitamin D and diabetes*. Diabetologia, 2005. **48**(7): p. 1247-57.
131. Moreira-Lucas, T.S., et al., *Effect of vitamin D supplementation on oral glucose tolerance in individuals with low vitamin D status and increased risk for developing type 2 diabetes (EVIDENCE): A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial*. Diabetes Obes Metab, 2017. **19**(1): p. 133-141.
132. Cicero, A.F.G., et al., *Psyllium improves dyslipidaemia, hyperglycaemia and hypertension, while guar gum reduces body weight more rapidly in patients affected by metabolic syndrome following an AHA Step 2 diet*. Mediterr J Nutr Metabl., 2010. **3**: p. 7.

133. Ananthan, A., et al., *Probiotic supplementation in children with cystic fibrosis-a systematic review*. Eur J Pediatr, 2016. **175**(10): p. 1255-66.
134. Parisi, G.F., et al., *Severe disease in Cystic Fibrosis and fecal calprotectin levels*. Immunobiology, 2017. **222**(3): p. 582-586.
135. Dodd, M.E. and A.K. Webb, *Understanding non-compliance with treatment in adults with cystic fibrosis*. J R Soc Med, 2000. **93 Suppl 38**: p. 2-8.
136. Manna, P. and J. Kalita, *Beneficial role of vitamin K supplementation on insulin sensitivity, glucose metabolism, and the reduced risk of type 2 diabetes: A review*. Nutrition, 2016. **32**(7-8): p. 732-9.
137. Nesher, R. and E. Cerasi, *Modeling phasic insulin release: immediate and time-dependent effects of glucose*. Diabetes, 2002. **51 Suppl 1**: p. S53-9.
138. Jakubowicz, D., et al., *Fasting until noon triggers increased postprandial hyperglycemia and impaired insulin response after lunch and dinner in individuals with type 2 diabetes: a randomized clinical trial*. Diabetes Care, 2015. **38**(10): p. 1820-6.
139. Vagn Korsgaard, T. and M. Colding-Jorgensen, *Time-dependent mechanisms in beta-cell glucose sensing*. J Biol Phys, 2006. **32**(3-4): p. 289-306.

Annexe 1 : Questionnaire des symptômes gastro-intestinaux

remis aux patients à la première visite de test

De manière générale dans votre vie quotidienne, avez vous expérimenté:

		Aucun	Doux	Modérément	Beaucoup	Sévère	Très sévère	Insupportable
1.	Douleur abdominale							
	En général							
	Post prandial							
	À jeun							
	Qui ne diminue pas après défécation							
2.	Douleur épigastrique							
	En général							
	Durant le jour							
	Durant la nuit/endormi							
3.	Brûlures d'estomac							
4.	Régurgitation							
5.	Grondements abdominaux							
6.	Ballonnements							
7.	Sensation de vide							
8.	Nausée							
9.	Vomissement							
10.	Perte d'appétit							
11.	Plénitude postprandiale							
12.	Éructations							
13.	Flatulence							
14.	Hématémèse							
15.	Dysphagie							
	Nourriture liquide							
	Nourriture solide							
16.	Selles							
	Méléna							
	Sanglantes							
	Muqueuses							
	Fréquemment dures							

Diarrhée							
Alternativement solides ou desserrées							
Constipation							
Fréquentes avec de la douleur							
Selles urgentes							
Incomplètes							
Stéatorrhée							

17. Décrivez votre douleur abdominale ou épigastrique que vous ressentez de manière quotidienne. Pas de texte.

Aucune plainte _____ Symptômes insupportables

Mesure #1 : _____ Initiales : _____

Mesure #2 : _____ Initiales : _____

Mesure moyenne : _____ Initiales : _____

Figure 10 : Questionnaire des symptômes gastro-intestinaux

Annexe 2 : Composition nutritionnelle du placebo et des fibres

Tableau 22 : Comparaison des ingrédients du supplément de fibre et du placebo

Ingrédients de la dose de fibres	Ingrédients du placebo
Maltodextrine	Maltodextrine
Acide citrique	Gomme de xanthane
Enveloppe de Psyllium	Chlorure de potassium
Arômes naturels et artificiels	Arômes naturels et artificiels
Acide malique	Acide malique
Gomme arabique	Gomme arabique
Sucralose (47 ml/2 ml)	Sucralose (47 ml/2 ml)
Citrate de sodium	Citrate de sodium
Acésulfame-potassium	Acésulfame-potassium
Acétate isobutyrate de saccharose	Acétate isobutyrate de saccharose
Colorant	Colorant
Sorbate de potassium	Sorbate de potassium

ThickenUp® Clear is easy to use

- **Easy measuring[†]:** Simple directions so you can choose the right consistency.



[†]When mixed with 4 fluid ounces of liquid

- **Easy to consume:** No over-thickening over time.
- **Easy to serve:** No long waiting time; ready to drink within 5 minutes**.

**For many beverages

Nutritional information

Resource® ThickenUp® Clear Nutritional Information^{††}

Nutrients	PER 1 SCOOP (1.4 g) [†] Nectar-like	PER 2 SCOOPS (2.8 g) [†] Honey-like	PER 3 SCOOPS (4.2 g) [†] Pudding-like
Calories (kcal)	5	10	15
Total Fat (g)	0	0	0
Sodium (mg)	15	30	45
Potassium (mg)	5	10	15
Total Carbohydrate (g)	1	2	3
Protein (g)	0	0	0

Ingredients: MALTODEXTRIN, XANTHAN GUM, POTASSIUM CHLORIDE
MAY CONTAIN: MILK DUE TO EQUIPMENT CROSS-CONTACT

[†]When mixed with 4 fluid ounces of liquid.

^{††} Package Label values have been rounded according to regulations.

Annexe 3 : Comparaison des AUCs de l'insuline durant les trois visites

Tableau 23 : AUCs de l'insulinémie durant les trois visites

	Placebo	Solutions Dose 1	Dose 2	P value
AUC insuline totale	8741 ± 8237	8549 ± 6106	8593 ± 8860	0,794
AUC insuline 4hrs déj	4895±4966	4882 ± 3024	5228 ± 4582	0,223
AUC insuline 4hrs dîner	3542 ± 3235	3527 ± 2883	3549 ± 4361	0,148
AUC insuline 2hrs déj	3140 ± 2681	3093 ± 1340	2692 ± 2221	0,751
AUC insuline 2hrs dîner	2453 ± 1751	2607 ± 1324	2409 ± 2043	0,529

Annexe 4 : Mesures de sécurité par rapport aux effets secondaires indésirables possibles

Questionnaire sur la faim

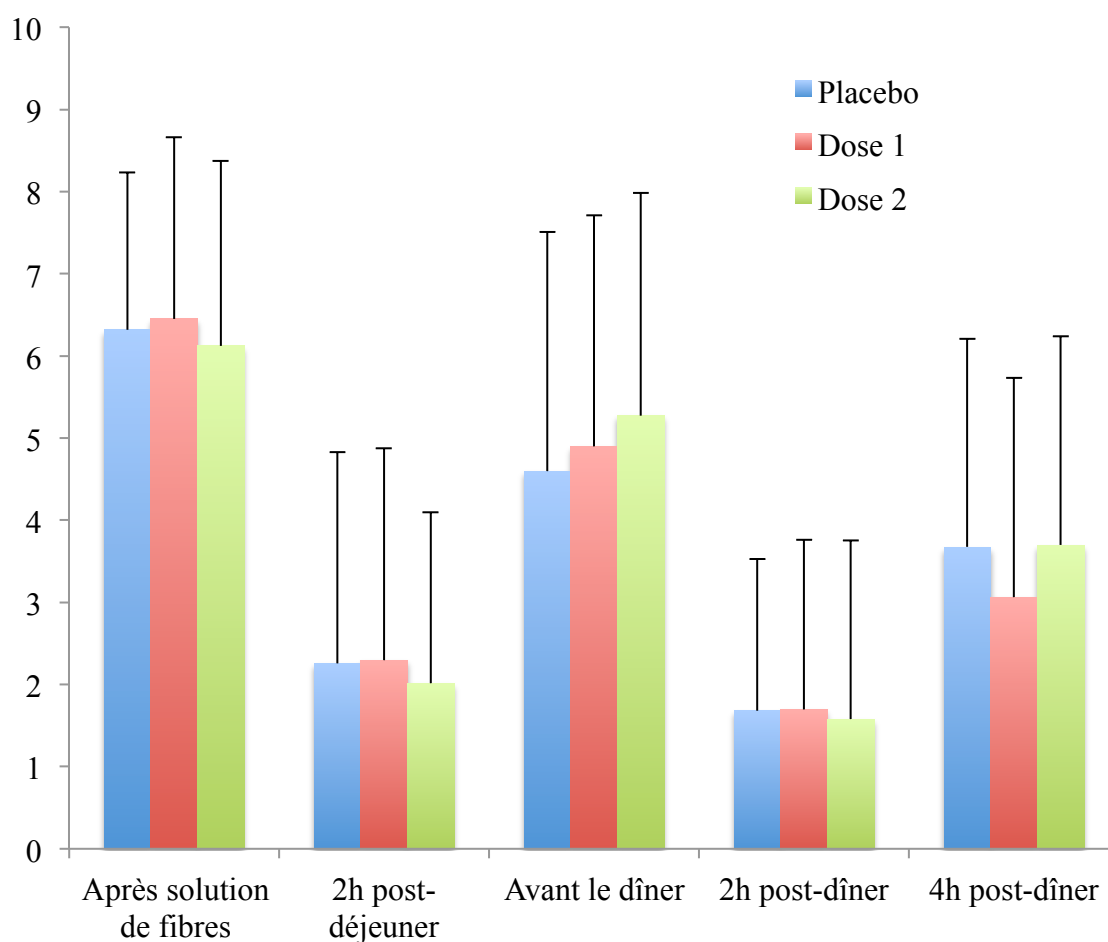


Figure 11 : Réponse à la question 1 du questionnaire visuel analogue sur la faim : À quel point avez-vous faim?

0 cm correspond à « Aucune sensation » et 10 cm correspond à « Extrêmement, Faim comme je ne l'ai jamais ressenti ».

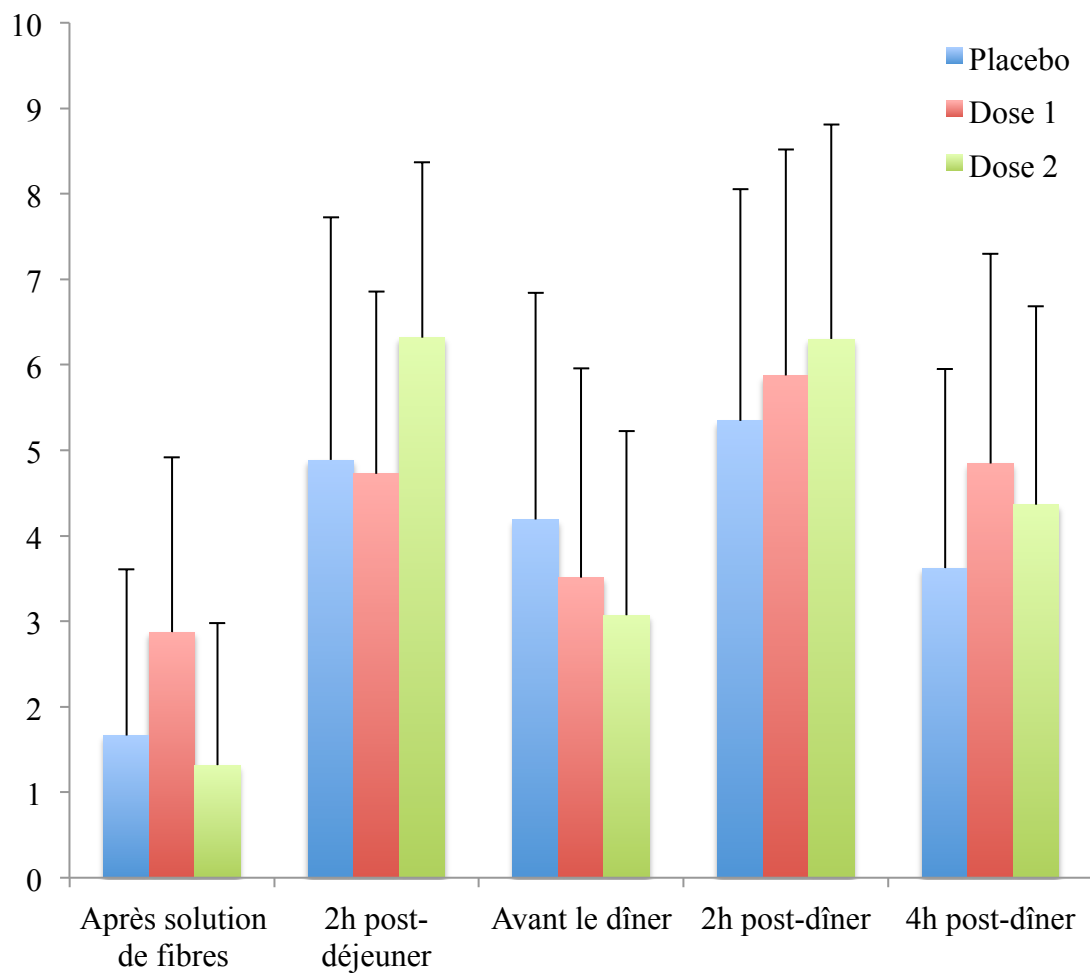


Figure 12 : Réponse à la question 2 du questionnaire visuel analogue sur la faim: À quel point êtes-vous plein?

0 cm correspond à « Aucune sensation » et 10 cm correspond à « Extrêmement, Plein comme je ne l'ai jamais ressenti ».

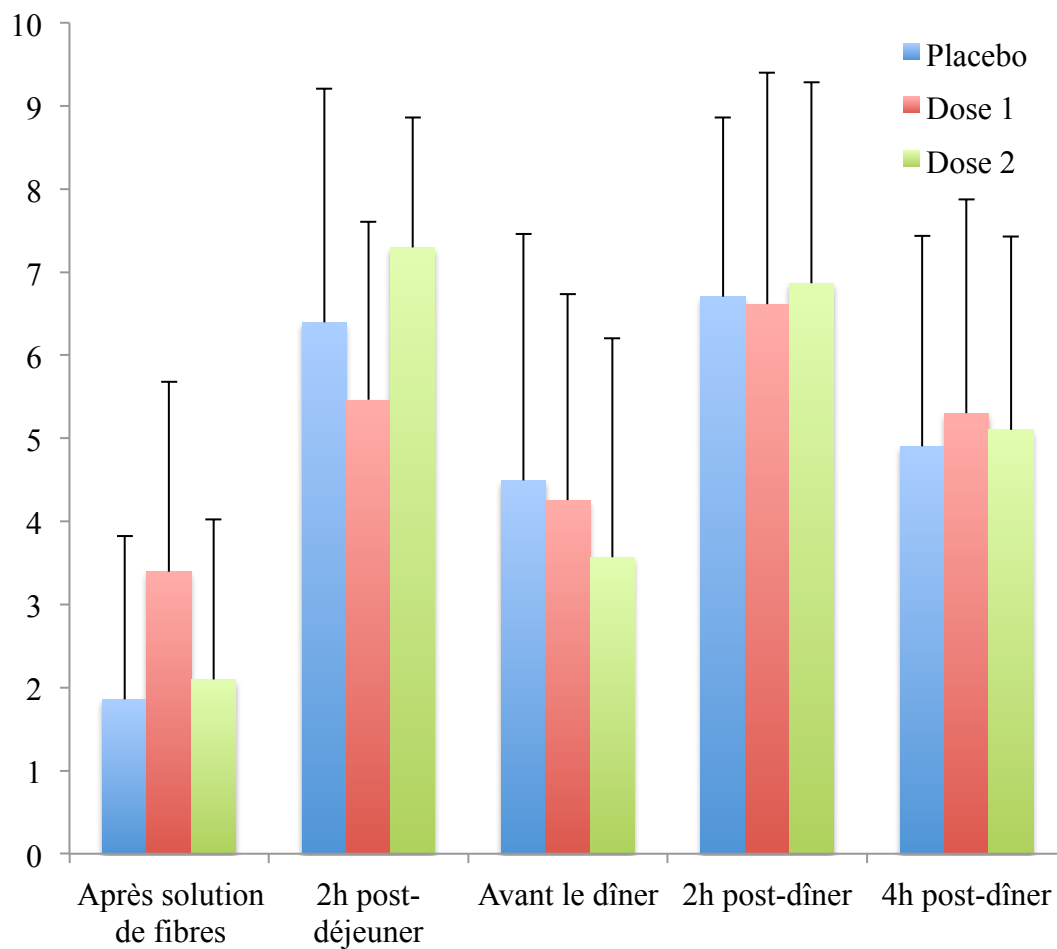


Figure 13 : Réponse à la question 3 du questionnaire visuel analogue sur la faim : À quel point êtes-vous rassasié?

0 cm correspond à « Pas du tout » et 10 cm correspond à « Extrêmement ».

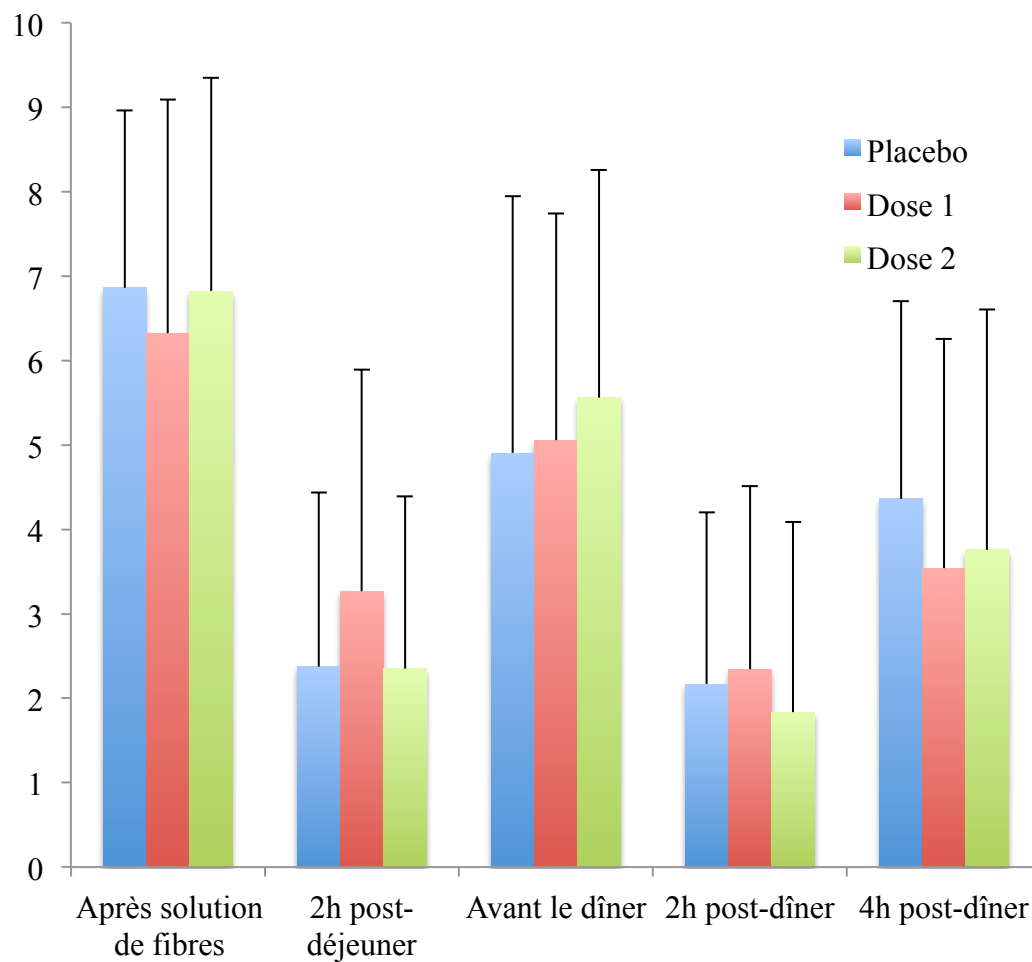


Figure 14 : Réponse à la question 4 du questionnaire visuel analogue sur la faim : Comment fort est votre désir de manger?

0 cm correspond à « Très faible » et 10 cm correspond à « Très fort ».

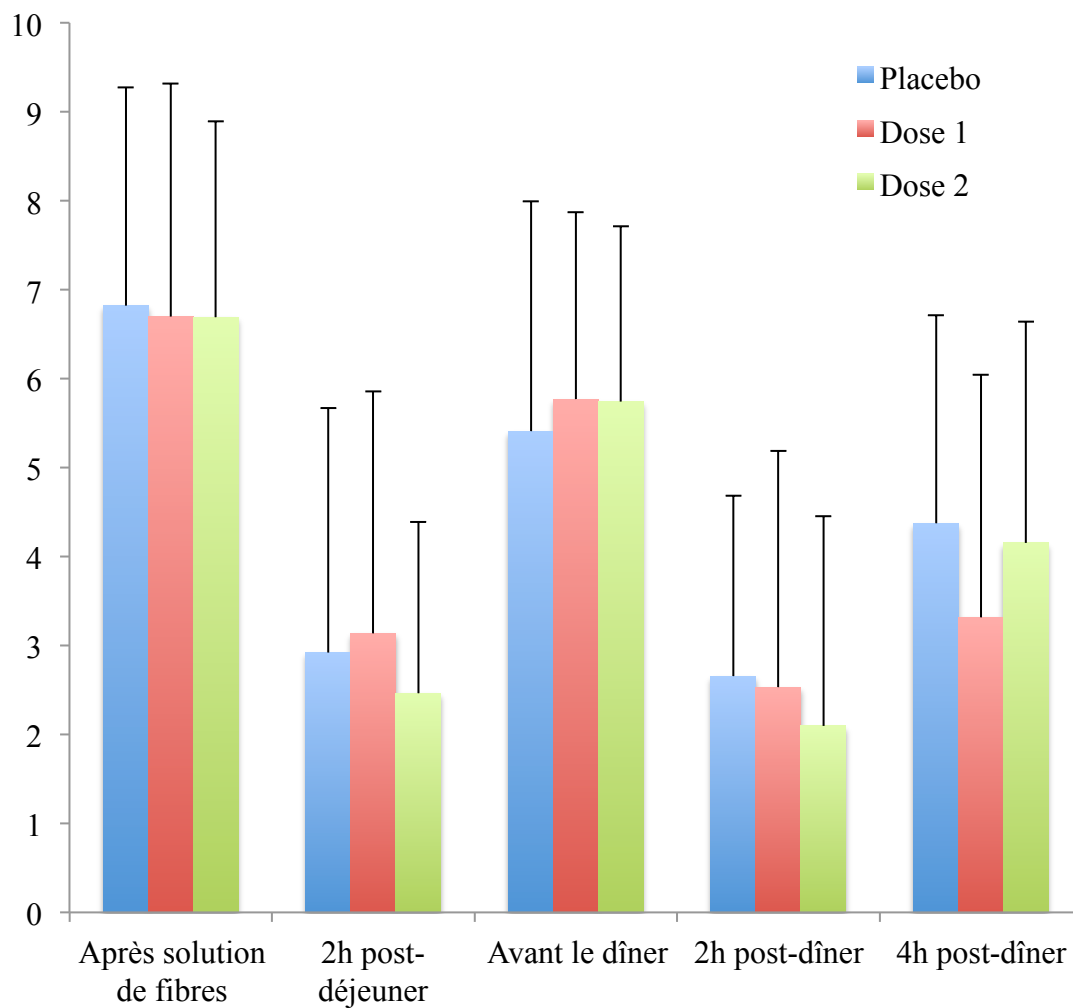


Figure 15 : Réponse à la question 5 du questionnaire visuel analogue sur la faim : Comment pensez-vous que vous pourriez (ou aimeriez) manger en ce moment?

0 cm correspond à « Rien du tout » et 10 cm correspond à « Une quantité très grande ».

Questionnaire sur les symptômes gastro-intestinaux

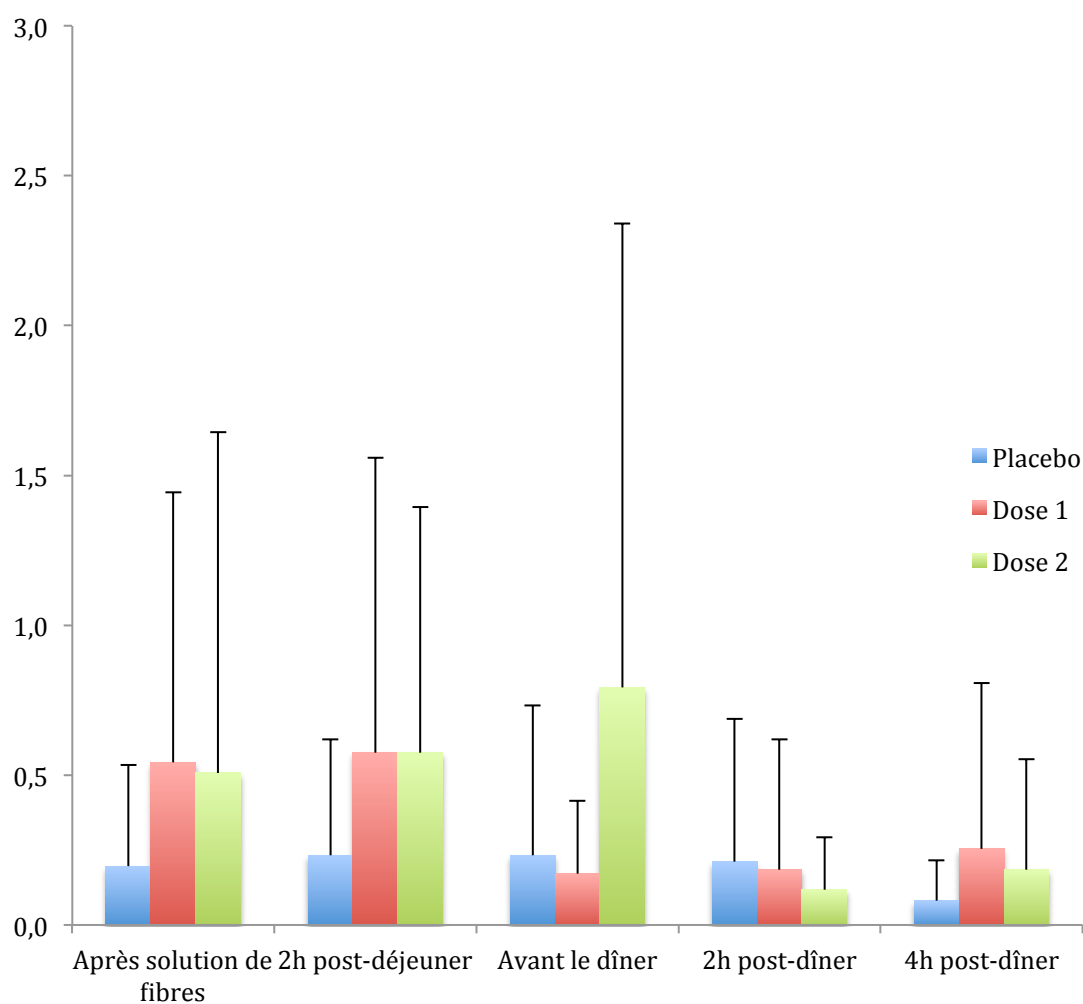


Figure 16 : Réponse à la question 1 du questionnaire visuel analogue sur les symptômes gastro-intestinaux : Dans quelle mesure ressentez-vous une douleur abdominale?

0 cm correspond à « Aucune sensation » et 10 cm correspond à « Sensation insupportable ».

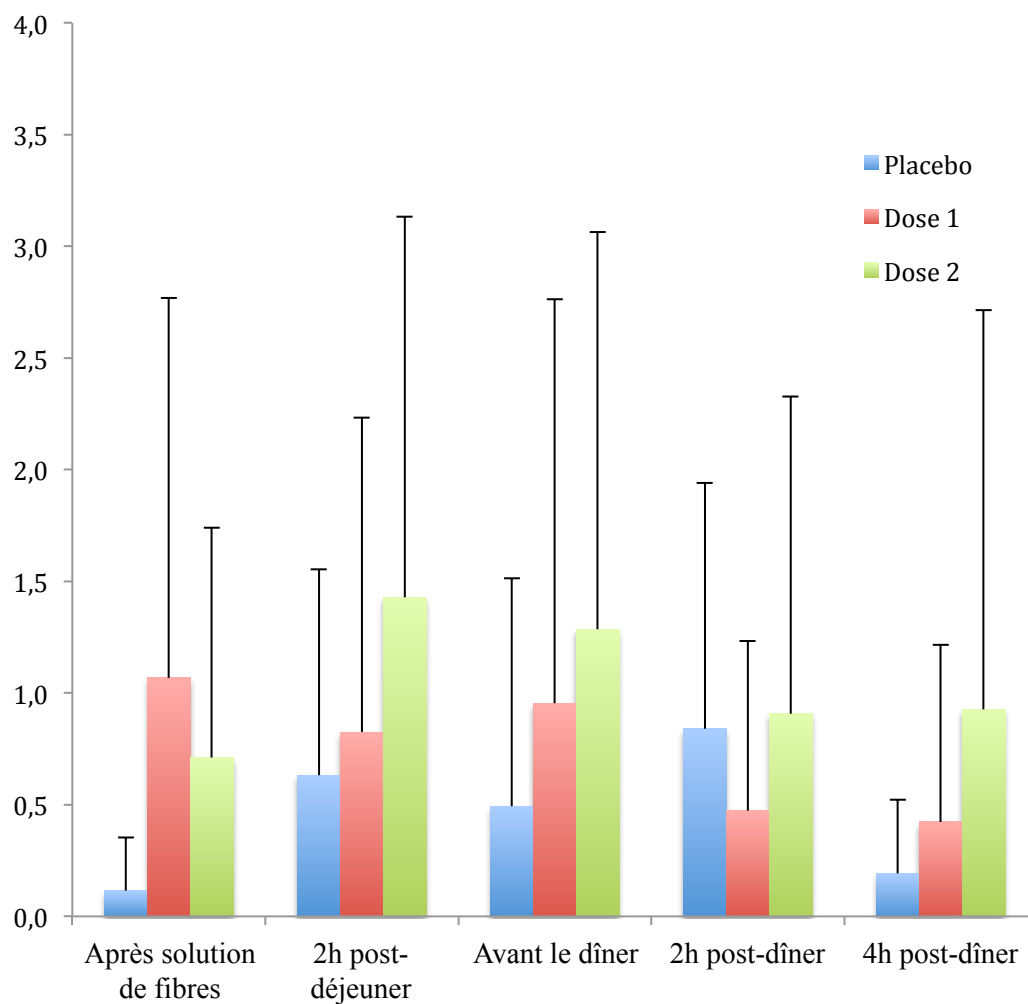


Figure 17 : Réponse à la question 2 du questionnaire visuel analogue sur les symptômes gastro-intestinaux : Dans quelle mesure ressentez-vous des ballonnements?

0 cm correspond à « Aucune sensation » et 10 cm correspond à « Sensation insupportable ».

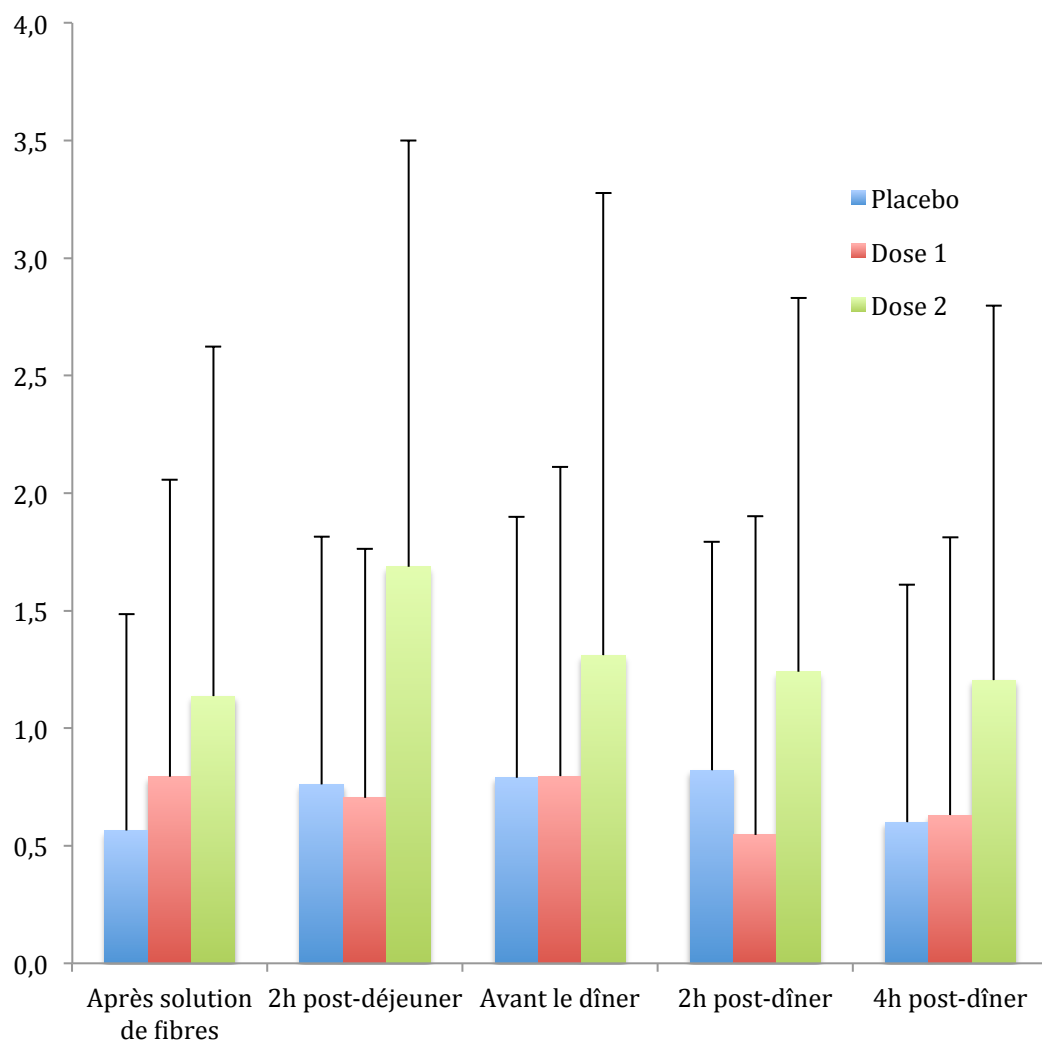


Figure 18 : Réponse à la question 3 du questionnaire visuel analogue sur les symptômes gastro-intestinaux : Dans quelle mesure ressentez-vous des flatulences?

0 cm correspond à « Aucune sensation » et 10 cm correspond à « Sensation insupportable ».